

Ю.Г. БОБКОВ, В.М. ВИНОГРАДОВ, В.Ф. КАТКОВ  
С.С. ЛОСЕВ А.В. СМЕРНОВ

---

# ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ УТОМЛЕНИЯ



МОСКВА «МЕДИЦИНА» 1984

БОБКОВ Ю. Г., ВИНОГРАДОВ В. М., КАТКОВ В. Ф., ЛОСЕВ С. С., СМІРНОВ А. В. — Фармакологическая коррекция утомления. — М.: Медицина, 1984. — 208 с., ил.

Ю. Г. Бобков — д-р мед. наук, зам. директора Института фармакологии АМН СССР. В. М. Виноградов — профессор, начальник кафедры фармакологии ВМА им. С. М. Кирова. В. Ф. Катков — мл. науч. сотрудник. А. В. Смирнов — канд. мед. наук, сотрудник той же кафедры. С. С. Лосев — канд. мед. наук ст. науч. сотр. Института токсикологии Минздрава СССР.

В коллективной монографии рассмотрены экспериментальные подходы к оценке физической работоспособности и возможности стимуляции ее в эксперименте при использовании фармакологических средств. Авторы представляют новую группу средств, названную ими актопротекторами, по механизму действия принципиально отличающуюся от психостимуляторов, и сопоставляют эффект данных препаратов с уже вошедшими в клиническую практику ноотропами и психоэнергизаторами.

Приводится биохимический анализ механизма действия данных препаратов при сопоставлении их влияния на содержание метаболитов энергетического обмена при выполнении физических нагрузок. Анализируются подходы к повышению операторской работоспособности человека, в том числе в условиях психоэмоциональных нагрузок. Приведены обширные собственные данные по особенностям действия новой группы фармакологических соединений, высказана оригинальная гипотеза о роли глюконеогенеза в механизме действия актопротекторов.

Монография рассчитана на исследователей, занимающихся поиском фармакологических средств, повышающих работоспособность, и на врачей.

Таблиц 25. Иллюстраций 39. Библиография: 405 названий.

Рецензенты: М. Д. Машковский — академик АМН СССР;

А. Н. Кудрин — профессор, заслуженный деятель науки РСФСР.

BOBKOV YU. G., VINOGRADOV V. M., KATKOV V. PH., LOSEV S. S., SMIRNOV A. V. — *Pharmacological Correction of Tiredness*. M.: Meditsina, 1984, ill.

Yu. G. Bobkov, MD, Deputy Director of the Institute of Pharmacology, AMS USSR; V. M. Vinogradov, prof., Head of the Department of pharmacology; Katkov V. Ph., candidate of medical sciences; A. V. Smirnov, candidate of medical sciences; S. S. Losev, candidate of medical sciences.

The monograph considers experimental approaches to the assessment of physical capacity for work and possibilities of its stimulation in the experiment in using pharmacological means. The authors present a new group of means called actoprotectors which differ significantly from psychostimulants; the obtained results are compared.

Biochemical analysis is given of the effect of these preparations in comparing their effect on the content of energy metabolism metabolites in carrying out physical loads.

The monograph is intended for research workers studying pharmacological means which increase working ability and for physicians using pharmacological means for prevention of tiredness.

## ПРЕДИСЛОВИЕ

В монографии отражен возросший интерес к вопросам оптимизации физической и умственной работоспособности, что было отмечено на конференциях и симпозиумах по данному вопросу и определяется, несомненно, объективными социальными причинами. К ним необходимо отнести значительное усиление природообразующей деятельности человека, существенное расширение ареала его пребывания от арктических доз до аридных (пустынных) областей, что, естественно, ставит вопрос о расширении границ его адаптации, а в конечном итоге и работоспособности.

Кроме того, проблема работоспособности, по словам А. А. Ухтомского, «выходит далеко за пределы физиологии и становится социальной проблемой первостепенного значения». Эта проблема особенно актуальна для нашей страны, в которой интенсивными темпами идет освоение северных и восточных районов в соответствии с задачами, поставленными XXV и XXVI съездами КПСС.

Проблемы расширения границ адаптации человека имеют и прямое отношение к медицине, поскольку именно увеличение потенциала адаптации, профилактика переутомления при выполнении интенсивных или длительных нагрузок, как и идея профилактики в целом, являющаяся основным принципом советского здравоохранения, а также ускорение процессов реабилитации составляют существо Постановления ЦК КПСС и Совета Министров СССР «О дополнительных мерах по улучшению охраны здоровья населения» (август, 1982 г.).

Решение подобных проблем должно основываться на общепатологических позициях и вклад фармакологов в ее разрешение возможен лишь на основе глубокого изучения вопросов патогенеза процессов утомления, биохимических механизмов дезадаптации, создания фармакологических средств, действующих на базальные процессы биоэнергетики. При этом очень важной остается проблема безвредности данных препаратов, достижение эффекта не любой ценой, а за счет экономизации энергетических процессов и расширения узких звеньев метаболизма.

Фармакология давно интересуется данными проблемами, большой опыт использования фармакологических средств с целью стимуляции физической работоспособности накоплен спортивной медициной, однако систематическое изложение принципов и возможных фармакологических подходов к проблеме работоспособности в отечественной литературе приводится впервые.

Авторы монографии, давно и плодотворно работающие в области изыскания средств, повышающих физическую работоспособность, исходя из идеи наличия компонента гипоксии (в широком смысле этого понятия) при выполнении интенсивных физических нагрузок, искали соединения, способные противодействовать гипоксическому повреждению клетки и продлить ее жизнедеятельность.

Расширение этих исследований, анализ механизма антигипоксического эффекта привели к формулировке идеи актопротекторов как к новой группе фармакологических средств, способствующих повышению (сохранению) работоспособности в осложненных условиях. Идея оказалась достаточно плодотворной и привела к созданию ряда новых химических соединений, показавших в эксперименте способность не только повышать работоспособность при профилактическом приеме, но, что более важно, и ускорять восстановление работоспособности после интенсивных физических нагрузок. Первичные результаты клинических испытаний данной группы препаратов также свидетельствуют о возможности значительного ускорения процессов восстановления. Последний аспект имеет уже прямое отношение к вопросам реабилитации и представляет существенный интерес для практической медицины.

Как часто бывает в экспериментальной фармакологии, интенсивное изучение новой группы химических соединений существенно расширяет сферу их возможного применения, а также позволяет выявить новые подходы к объяснению механизма действия. Аналогичная ситуация сложилась и при изучении влияния актопротекторов на процесс восстановления. Анализ этого состояния, выполненный с помощью физиологических и биохимических подходов, позволил высказать оригинальную гипотезу о важной роли активации процессов глюконеогенеза в действии обследуемых соединений. Приведенные данные убедительно свидетельствуют о принципиальном отличии группы актопротекторов от наиболее хорошо изученных психостимуляторов и о важной роли клеточных механизмов биоэнергетики, в том числе и процессов белкового синтеза в процессах физической работоспособности. Отсюда прямой путь и переход к активации процессов адаптации и тренировки.

Важно подчеркнуть еще один аспект, рассматриваемый авторами монографии. Любая физическая и операторская деятельность, выполняемая человеком в пределах социальных отношений, имеет эмоциональную основу. Вот почему вопросы работоспособности не могут рассматриваться в отрыве от вопросов регуляции эмоционального состояния, что неоднократно подчеркивается в монографии.

Председатель Научного совета по фармакологии  
Президиума АМН СССР академик АМН СССР

*А. В. Вальдман*



# БИОХИМИЧЕСКИЕ ОБОСНОВАНИЯ РАЗРАБОТКИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ, ОПТИМИЗИРУЮЩИХ ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ

---

Первые наблюдения над восстанавливающим силы действием отваров из листьев или корней некоторых растений (лимонника, левзеи, рододендрона, золотого корня и др.) принадлежат, по-видимому, охотникам и пастухам, совершавшим длительные и трудные переходы. Известен опыт южноамериканских индейцев, которые для повышения выносливости и подавления чувства голода жевали листья горного кустарника, содержащие кокаин. В далекое прошлое уходят истоки употребления бытовых стимуляторов — кофе и чая. Однако история целенаправленного создания синтетических стимуляторов работоспособности насчитывает менее полувека и связана не столько с решением медицинских проблем, сколько с попытками повышения физической выносливости здоровых людей [Лазарев Н. В., 1947; Goodman L., Gilman A., 1955]. В процессе поиска длительно действующих вазопрессорных средств типа адреналина в 1912 г. был получен фенамин (амфетамин, бензедрин), детальное фармакологическое изучение которого в середине 30-х годов позволило обнаружить сильное стимулирующее действие на ЦНС. Вскоре оно было подтверждено на людях. В послевоенные годы поиск фенаминоподобных веществ был продолжен в США, во Франции, в ФРГ и других странах, в результате чего семейство фенилалкиламинов возросло до нескольких десятков препаратов. Однако лишь некоторые из них нашли ограниченное применение в медицине при лечении астенических расстройств и депрессий. Кроме того, повышение преимущественно физической выносливости (скоростной, меньше — общей) при приеме фенамина и его аналогов достигается ценой резко возросшего катаболизма, не адекватного объему и темпу выполняемой работы. По этой причине при значительных нагрузках (фенамин подавляет сигнальную роль утомления) создается угроза истощения функциональных и метаболических резервов. Вероятность истощения возрастает при выполнении работы в осложненных условиях: при высокой температуре среды, на фоне гипоксии (высокогорье), в стрессовых ситуациях и др. Кроме того, фенилалкиламины неприменимы у лиц старших возрастных групп, у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, с нарушением обмена веществ, с травмами и заболеваниями ЦНС, т. е. именно у тех людей, которые чаще всего нуждаются в коррекции работоспособности.

Безусловным достижением явилось создание в нашей стране оригинальных психостимуляторов сидноиминового ряда (сид-

нокарб, сиднофен), отличающихся от «классических» фенилалкиламинов меньшей токсичностью, более коротким действием и менее выраженными симпатомиметическими эффектами [Машковский М. Д., Альтшулер Р. А., Авруцкий Г. Я. и др, 1971].

Психостимуляторы имеют ряд общих недостатков, причинно связанных с механизмом их действия — прямым или косвенным адреномиметическим эффектом. Это обстоятельство не позволяет пока рассматривать психостимуляторы в качестве средств широкого применения для восстановления умственной и физической деятельности у больных и даже у практически здоровых людей. Перспективы создания фенаминоподобных веществ с узко-локальным действием на определенные структуры мозга в настоящее время представляются сомнительными; такое действие (локальная сенсibilизация адренергических рецепторов мозга) скорее можно ожидать у нейропептидов типа вазопрессина и АКГГ<sub>4-10</sub>. Вот почему, не отказываясь от использования психостимуляторов с улучшенными свойствами (сиднокарб, сиднофен) по узким показаниям, необходимо с иных методологических позиций разработать стратегию поиска препаратов с принципиально иными механизмами действия. При этом следует учесть, что практическая медицина в большей мере заинтересована в препаратах многократного применения с восстановительным типом действия, а не в сильных психостимуляторах разового (немногократного) назначения.

Естественно, что фармакологические свойства препаратов, предназначенных для повышения и восстановления физической деятельности, могут различаться в зависимости от показаний к их применению. К последним можно отнести: а) астенические состояния в реабилитационном периоде после черепно-мозговых травм, инсультов, нейроинфекций, интоксикаций; б) астенические и астеноневротические состояния в период реабилитации после перенесенного инфаркта миокарда и на этапе адаптации к тренирующим нагрузкам больных с заболеваниями кардиореспираторного аппарата; в) астенические нарушения в период реабилитации после длительного постельного режима у больных, перенесших тяжелые заболевания, операции на опорно-двигательном аппарате; г) астенические и астенодепрессивные состояния, развившиеся в результате длительного приема транквилизаторов, нейролептиков, противосудорожных средств и других депрессантов ЦНС; д) снижение мышечного тонуса и работоспособности вследствие гипокинезии (бытовой, профессиональной); е) снижение жизненного тонуса и физической деятельности людей старших возрастных групп; ж) адаптация к новым условиям труда, связанным с возросшими физическими нагрузками; з) выполнение строительных, монтажных и других работ с высокой затратой физического труда в осложненных условиях (высокие и низкие температуры, высокогорье и др.); ускорение и улучшение адаптации к таким условиям при

вахтном методе работ; и) восстановление работоспособности после интенсивных физических нагрузок.

Вещества с фенаминовым «мобилизующим» типом действия явно непригодны для использования при названных состояниях и ситуациях. Очевидно, подход должен быть иным: первичное улучшение клеточного метаболизма, продукции энергии, межорганного обмена метаболитами, адаптивных синтезов пусть не столь яркое и быстрое, но зато стабильное, нарастающее во времени повышение дееспособности «снизу» является, на наш взгляд, наиболее перспективным путем решения проблемы. Такой подход совсем не отрицает полезности и необходимости восстановления, совершенствования центральной регуляции функций органов и систем, вовлекаемых в работу. Вещества с подобным типом действия улучшают трофику нервной ткани, в результате чего возрастают резервы нервной регуляции, устойчивость и качество функционирования ЦНС. Не случайно поэтому препараты с первичным метаболическим типом действия обычно улучшают параллельно, хотя и в разной степени, физическую и умственную деятельность.

Разумеется, решить перечисленные задачи невозможно с помощью какого-то одного препарата. Опыт их изыскания, экспериментальной и частично клинической оценки, а также данные других исследователей говорят о том, что профиль действия таких средств может различаться и довольно существенно. Одни из них действуют быстрее и энергичнее, умеренный прирост физической выносливости отмечается уже после однократного их применения, другие дают накопительный эффект в течение 5—15 дней и более и показаны для повышения работоспособности при нагрузках в «тренирующем режиме», третьи оказывают действие очень медленно (в течение 1—3 мес) и больше подходят для повышения долговременной адаптации и т. д.

Формулировка общего подхода к изысканию новых препаратов, восстанавливающих и повышающих физическую работоспособность, а также разумное заимствование средств из арсенала народной медицины и мировой, и в первую очередь отечественной фармакологии предполагает возможность направленного воздействия на фундаментальные механизмы адаптации и энергообеспечения мышечной работы. Это заставляет нас предпослать рассмотрению чисто фармакологических вопросов весьма краткие физиолого-биохимические (в основном биохимические) обоснования для их поиска, своего рода научную платформу для определения частных подходов к решению проблемы на разных уровнях. В наиболее выраженном и изученном виде такие обоснования можно найти в физиологии и биохимии спорта и трудовых процессов.

## Метаболические и функциональные изменения в организме при физических нагрузках разной интенсивности

Характер процессов, источники и границы энергетического обеспечения мышечной деятельности, конечные сдвиги, на фоне которых активируются и протекают восстановительные реакции, неоднозначны и зависят от интенсивности и объема работы. На основании обширного опыта спортивной медицины выделяют два полярных типа нагрузок — аэробные и анаэробные. Все остальные по своим характеристикам распределяются между ними. Такое деление давно уже стало тривиальным в практике спорта, а судить об интенсивности работы принято на основании процентного отношения между потреблением  $O_2$  при ее совершении и максимальным потреблением  $O_2$  ( $МПО_2$ ) для данного человека. В последние годы высказывается немало доводов против этого критерия мощности работы у высокотренированных спортсменов, хотя для нетренированных, слабо подготовленных физически и больных людей он признается разумным [Борилкевич В. Е., 1982]. В зависимости от состояния здоровья, физического развития, степени тренированности, пола и возраста величины  $МПО_2$  могут варьировать довольно значительно: от 25—50 мл  $O_2/(кг \cdot мин)$  для нетренированных людей разного возраста и статуса до 70 и даже до 80—85 мл/(кг·мин) у спортсменов высшей квалификации. Собственно величина  $МПО_2$  говорит в первую очередь об адаптивных и компенсаторных возможностях кардиореспираторного аппарата и отражает прирост потребления  $O_2$  при максимальном напряжении этого аппарата в процессе выполнения тестирующей физической нагрузки по сравнению с состоянием покоя. Если кратность прироста менее 7—8, то функциональный кардиоваскулярный и респираторный резерв оценивается как очень низкий; у здоровых физически развитых нетренированных мужчин он превышает 10—12 [Nagle T., 1973].

Поскольку без ориентации на критерии мощности работы, сглаживающие индивидуальные различия физической выносливости, анализ закономерных биохимических сдвигов невозможен, приводим эти критерии, установившиеся в физиологии труда и спорта (значения, приводимые разными авторами, различаются в деталях):

1) работа сверхмаксимальной мощности (выделяется не всеми) — на уровне 100—110%  $МПО_2$  при очень высокой мотивации может осуществляться в течение 10—20 с лишь высокотренированными спортсменами;

2) работа максимальной мощности — 90—100%  $МПО_2$ , в зависимости от тренированности может выполняться на этом уровне от 10 до 30 с;

3) работа субмаксимальной мощности — на уровне 80—90%  $МПО_2$  выполняется большинством людей в пределах 0,5—5 мин; при 70—80%  $МПО_2$  — до получаса; первые два типа нагрузок не характерны для трудовой деятельности, третий встречается очень редко, как эпизоды в наиболее тяжелых профессиях; у людей с выраженными патологическими состояниями разного характера подобное напряжение кардиореспираторного аппарата воз-

можно при выполнении сравнительно небольших по результативности нагрузок;

4) работа большой мощности (выделяется не всеми) — 50—70% МПО<sub>2</sub>, может выполняться здоровыми людьми в интервалах от 30 мин до нескольких часов; в трудовой деятельности в настоящее время также встречается редко, и в наиболее тяжелых профессиях осуществляется лишь эпизодически;

5) работа умеренной мощности — на уровне 25—50% МПО<sub>2</sub>, широко представлена в деятельности людей физического труда, может выполняться в течение нескольких часов, но также эпизодически;

6) работа низкой мощности (для спорта не характерна) — менее 25% МПО<sub>2</sub>, является предельной по тяжести, если выполняется на этом уровне в течение всего рабочего дня (средние затраты до 8373,6 кДж за смену).

Таким образом, для трудовой деятельности человека характерны в основном нагрузки малой мощности и лишь эпизодически (у людей физического труда) — умеренной и большой. Так обстоит дело со здоровыми людьми. Под влиянием длительной гипокинезии, заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем индивидуальные величины МПО<sub>2</sub> снижаются пропорционально выраженности этих факторов. Соответственно предъявляемые организму обычные производственные или (при выраженном патологическом состоянии) даже бытовые нагрузки низкой мощности переходят по энерготратам в более высокие категории и становятся трудновыполнимыми или невыполнимыми. Подобный же сдвиг может иметь место и у здоровых людей, выполняющих работу в осложненных условиях (сниженное Р<sub>о<sub>2</sub></sub>, высокая температура среды и др.), когда функция кардиореспираторного аппарата предельно мобилизована при нагрузках значительно меньшей интенсивности.

С точки зрения биоэнергетики полярные по мощности физические нагрузки различаются довольно значительно (табл. 1), и эти различия характеризуют степень и обратимость метаболических сдвигов, различные механизмы их «запуска» и разный фон, на котором начинаются и протекают восстановительные процессы. Разумеется, данные табл. 1 отражают только тенденцию в направленности изменений, реальная выраженность которых зависит от многих условий. Тем не менее они могут ориентировать в стратегии поиска лекарственных средств, предназначенных для оптимизации частных катаболических и адаптивных реакций как во время самой работы, так и в восстановительном периоде. Хотя по ряду вопросов физиологии и биохимии мышечной деятельности, утомления и восстановления еще не достигнуто единства мнений, эти вопросы обстоятельно рассматриваются во многих руководствах, монографиях и обзорах [Виноградов М. И., 1966, 1969; Кулак И. А., 1968; Яковлев Н. Н., 1974; Вирү А. А., 1977; Gollnick D., Hermansen L., 1973; Margaria R., 1976; Tricker R., Tricker B., 1976; Fitts R., 1977; Holloszy J., 1977].

Анализ этой литературы позволяет выделить основные положения биоэнергетики мышечной деятельности и механизмы

Таблица 1

Функциональные и биохимические сдвиги после физической нагрузки  
разной мощности в точке утомления (суммированы по данным разных  
авторов)

Показатели	Характер нагрузок по мощности		
	максимальные	субмаксимальные	низкие
Энергетическое обеспечение	Анаэробное	Смешанное анаэробно-соединенное	Аэробное
Энергетический резерв:			
гликоген мышц, сердца	Сохранен	Истощен	Частично сохранен
гликоген печени	»	Частично сохранен	Истощен
липиды жировых депо	Не используются	Не используются	Используются
фонд аминокислот	Сохранен	Сохранен	Частично использован
Активность ферментов гликолиза и окисления	Не изменена	Повышена	Снижена
Сахар крови	Повышен	Повышен	Значительно снижен
Ацидоз	Отсутствует	Резко выражен	Выражен
Лактат крови	Не изменен	» повышен	Умеренно повышен
Кетоновые тела крови	»	Существенно не изменены	Значительно повышены
Симпатико-адреналовая система (тонус)	Повышен	Резко повышен	Снижен
Гипофиз-адреналовая система (тонус)	Повышен	Резко повышен	Снижен
Температура тела	Незначительно повышена	Умеренно повышена	Значительно повышена
Потеря жидкости и электролитов	Нет	Нет	Большая
АТФазная активность мышц	Повышена	Повышена	Снижена
Морфологические изменения в органах (изменения структуры митохондрий, мембран и др.)	Нет	Нет	Обнаруживаются
Ферменты сыворотки	Не изменены	Существенно не изменены	Значительно увеличены
Функция генетического аппарата клеток	Быстрая дерепрессия	Быстрая дерепрессия	Медленная дерепрессия
Включение аминокислот в белки	Не изменено	Быстро восстанавливается	Медленно восстанавливается
Скорость восстановления функций и работоспособности	Минуты	Многие минуты, часы	Часы, дни

адаптации, важные для фармакологии. Именно эти положения будут рассмотрены ниже и на их основе сделаны попытки прогнозирования рациональных подходов к разработке соответствующих лекарственных средств.

## Состояние мышечного кровотока и доступность кислорода

В состоянии покоя скелетные мышцы характеризуются низким обменом веществ, малым  $O_2$ -запросом и кровенаполнением. Напряженная физическая работа сопровождается резким увеличением кровотока в сокращающихся (и меньшим в неработающих) мышцах — с 2—5 до 40—60 мл на 100 г массы ткани. Вовлечение в работу больших мышечных групп приводит к тому, что они могут отбирать до 80% и более максимального сердечного выброса в ущерб кровоснабжению других органов. В короткие интервалы наиболее сильных сокращений мышцы микроциркуляторное русло испытывает внешнее давление ткани, превосходящее локальное артериальное давление, и кровоток может блокироваться. Однако это не типично для рабочих нагрузок обычного циклического характера и умеренной или малой мощности. В последние годы представлены данные [Hollozsy J., 1982], согласно которым состояние кровотока в работающих мышцах не лимитирует доставку необходимых количеств  $O_2$  даже при субмаксимальных нагрузках. У хорошо тренированных спортсменов мышечный кровоток не только не превосходит таковой у здоровых нетренированных людей, напротив, он меньше при работе равной интенсивности. Тренированность, в том числе больных ишемической болезнью сердца (разумеется, в своих масштабах), сопровождается постепенным уменьшением прироста объемной скорости мышечного кровотока при равнозначных нагрузках. Эти различия с избытком компенсируются лучшей экстракцией  $O_2$  из протекающей крови у тренированного лица. Однако конечное  $PO_2$  в оттекающей венозной крови все равно остается примерно в 3 раза больше того «критического уровня» ( $PO_2$  равно 0,931 кПа), за которым утрачивается обеспечение  $O_2$  митохондрий. Вот почему так называемая двигательная гипоксия, предположенная в прошлом на основании продукции лактата, на самом деле не характерна для нагрузок субмаксимальных мощностей; полагают, что и при выполнении предельных истощающих аэробных нагрузок она обусловлена не дефицитом  $O_2$  в мышцах, а нарушением его утилизации митохондриями. Казалось бы неплохо разработанные и вполне логичные способы улучшения мышечного кровотока с целью увеличения доставки  $O_2$  в интенсивно работающую ткань, по-видимому, не перспективны у здоровых людей.

У больных с нарушением кардиореспираторного аппарата (острые и хронические заболевания сердца, легких, склеротические и облитерирующие воспалительные изменения в сосудах), анемией картина может существенно измениться, однако эти вопросы остаются недостаточно изученными. Очевидно одно: количество доступного для мышц  $O_2$  при патологическом состоянии, особенно при нарушениях регионарного кровообращения, может снижаться, что создает при тех же  $MPO_2$  предпосылки для развития двигательной гипоксии циркуляторного типа. Полагают, что примерно  $1/2$   $MPO_2$  расходуется на удовлетворение возросшего потребления  $O_2$  работающими мышцами, а  $1/2$  на функционирование самих средств доставки  $O_2$  [прирост минутного объема кровообращения (МОК), легочной вентиляции и др.]. При заболеваниях легких и миокарда эти соотношения также могут изменяться в ущерб кровоснабжению мышц. Исходя из этого, вопрос о целесообразности фармакологического воздействия на систему кровообращения, в частности на локальный кровоток в мышцах с целью повышения выносливости, нуждается в изучении. Подробное его обсуждение представляет самостоятельный интерес, в связи с чем мы ограничимся перечислением возможных путей фарма-

кологического ограничения или устранения двигательной гипоксии циркуляторного генеза и краткими комментариями:

а) активация сосудорасширяющих  $\beta_2$ -адренорецепторов с помощью селективных  $\beta_2$ -адреномиметиков (салбутамол, бриканил и др.) — плотность этих рецепторов максимальна именно в сосудах скелетных мышц и миокарда; селективные же  $\beta_2$ -адреномиметики в значительной мере лишены нежелательного кардиоускоряющего действия и с определенным успехом используются при лечении больных с облитерирующим эндартериитом;

б) расширение регионарных сосудов с помощью ингибиторов фосфодиэстеразы типа компламина;

в) активация аденозиновых рецепторов в мембранах гладкомышечных клеток сосудов, через которые в основном осуществляется ауторегуляторная подстройка локального кровотока к протекающему обмену в функционирующем органе (персантин, МАП и др.);

г) блокада (снижение реактивности к симпатическим сосудосуживающим импульсам) вазоконстрикторных  $\alpha_1$ -адренорецепторов в мышечных сосудах с помощью селективных  $\alpha_1$ -адренолитиков (празозин, ницерголин), не вызывающих значительной тахикардии — этот путь может представлять лишь ограниченный интерес в связи с опасностью снижения системного артериального давления;

д) применение препаратов типа трентала, улучшающих реологические свойства крови.

Целесообразность назначения сосудорасширяющих средств с целью улучшения мышечного кровотока достаточно очевидна у больных с редуцией кровообращения в конечностях разного генеза. Физиологическая регуляция тонуса сосудов в мышцах своеобразна: в основном сосудосуживающие симпатические влияния (допускают наличие холинергических симпатических волокон вазодилаторного характера), гуморальные сильные сосудорасширяющие эффекты циркулирующего в крови адреналина, высокая степень местного контроля метаболитами, освобождаемыми во время мышечных сокращений (рис. 1). Сосудорасширяющие метаболиты и лекарственные вещества различного типа интересны не только как симптоматические средства, облегчающие мышечные нагрузки у больных с облитерирующими процессами. Известно, что по мере развития тренированности в работающих мышцах увеличивается число капилляров, становятся более совершенными регуляция распределения кровотока в органе и сосудисто-тканевой обмен [Гудзь П. З., 1980]. Если принять во внимание неизбежную рабочую гипертрофию мышечных волокон (при утолщении волокна вдвое диффузия  $O_2$  к его центру затрудняется в 8 раз), важность новообразования сосудов микроциркуляции сомнений не вызывает. Между тем это процесс медленный (для образования нового капилляра требуется не менее 14 дней, не говоря о более крупных сосудах) и фактически неизвестно, как и чем он контролируется. Аутоактивация — биологически активным веществам местного тканевого происхождения, принадлежит, по-видимому, решающая роль. И до тех пор, пока конкретные факторы и возможности их применения для стимуляции роста сосудов не уточнены, с ограниченным успехом для этой цели могут использоваться сосудорасширяющие средства. К сожалению, ни экспериментальная, ни клиническая оценка их при адаптации организма к систематическим физическим нагрузкам пока не проведена. Сосудорасширяющие агенты могут оказаться полезными и в восстановительном периоде для облегчения вывода избытка шлаков из мышц после больших нагрузок, предупреждения мышечных болей и судорог.

Главной же причиной возможной неадекватности мышечного кровотока при нагрузках данной интенсивности чаще всего выступает несостоятельность кардиореспираторного аппарата у больных с разными заболеваниями. При этом соответственно тяжести патологического состояния снижается  $MPO_2$ , и этот показатель мощности работы во многом теряет смысл. Задача состоит в расширении адаптивных возможностей и функциональных резервов в сильной работе и в быту. Эта проблема для фармакологов во многом была неожиданной: по существу принципы поиска, экспериментальной оценки препаратов и фармакология реабилитационных процессов вообще не разработа-



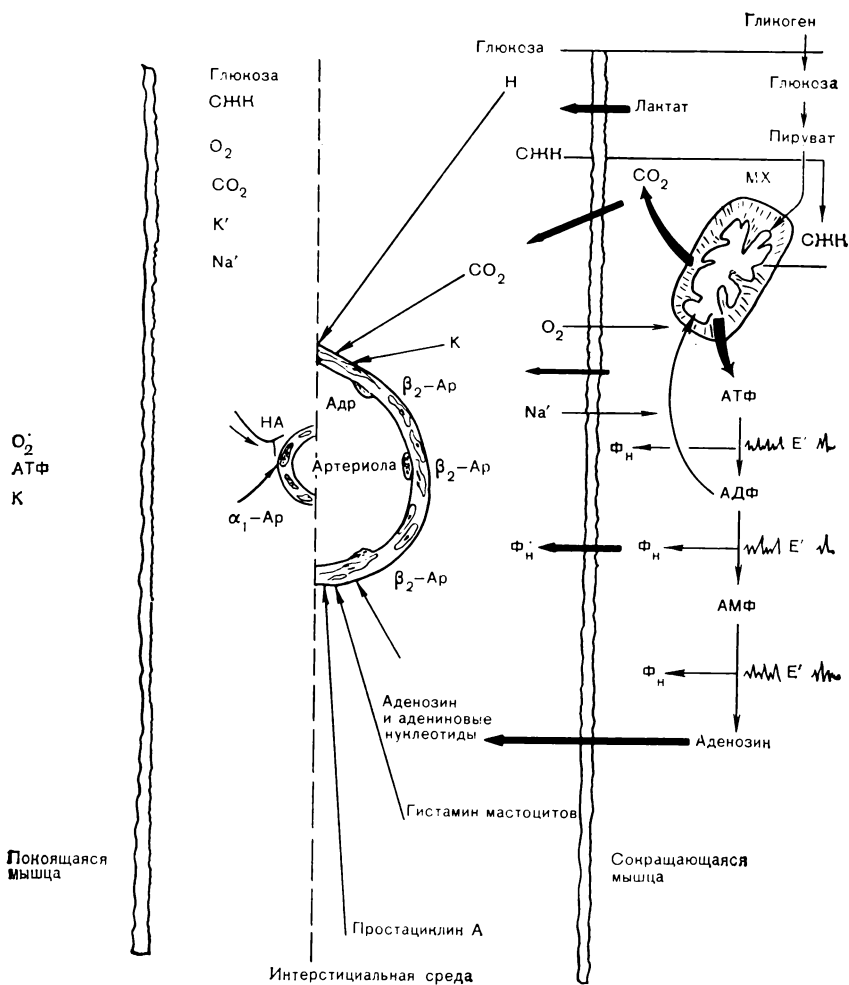


Рис. 1. Схема местной и нейроэндокринной регуляции сосудистого тонуса в работающей мышце. Появление в среде многочисленных сосудорасширяющих метаболитов; тормозное действие на сократимость гладкомышечных клеток циркулирующего в крови адреналина.

ны. Имеющийся пока скромный клинический опыт говорит о перспективности применения в этом периоде адаптогенных и анаболизирующих средств, некоторых актопротекторов.

На примере длительного назначения селективных  $\beta_1$ -адреноблокаторов (типа кордана), нитратов пролонгированного действия (типа сустака) — средств, умеренно в индивидуальных дозах понижающих кислородный запрос сердца, показано положительное влияние их на толерантность к физическим нагрузкам больных ишемической болезнью сердца и перенесших инфаркт миокарда [Radice M. et al., 1978]. Более широким спектром действия обладают антигипоксанты группы гутимина, уменьшающие кислородный запрос, анаэробную продукцию лактата, увеличивающие резистентность тка-

ней и организма в целом к гипоксии без отрицательного влияния на работоспособность. Изучение их пользы для реабилитации больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и легких является актуальной задачей.

## Источники энергообеспечения мышечной деятельности

Роль углеводов как основного энергетического ресурса общеизвестна. Хотя углеводный фонд организма ограничен, а доступные резервы жиров велики и интенсивно вовлекаются в обмен при аэробных нагрузках, остается справедливым старое выражение, что «жиры сгорают в пламени углеводов». Только углеводному обмену может быть отведена следующая уникальная роль в обеспечении мышечной деятельности:

а) снабжение энергией мозга, а следовательно, и постоянный запуск, интеграция и координация двигательных актов;

б) первичное обеспечение энергией мышечных сокращений в начале работы в отличие от жирового резерва собственные запасы глюкозы и гликогена мышцы могут быть вовлечены в сокращение практически мгновенно; показано, что нейрогенный путь мобилизации внутримышечного фонда гликогена (через адренорецепторы мышц и аденилатциклазный механизм) не существен и жизненная для мышцы реакция гликогенолиза полностью сохранена на фоне блокады  $\beta$ -адренорецепторов и включается внутриклеточно, по-видимому, за счет массивного освобождения ионов Са саркоплазматической сетью и прямой активации им киназы фосфоорилазы. Последняя переходит из латентной формы (в) в активную (а) и катализирует гидролиз гликогена — отщепление от него мономеров глюкозо-1-фосфата и их вступление в цикл Эмбдена — Мейергофа — Парнаса. Такой механизм регуляции гликогенолиза лучше согласуется с текущими метаболическими потребностями мышцы и ограждает фонд гликогена от «капризов» нервной регуляции. Однако он не предшествует сократительному акту и не готовит энергетику мышцы к предстоящей работе, а функционирует параллельно. Эмоциональное «предстартовое» напряжение (в основном через адреналин надпочечников) запускает такую реакцию своевременно. Вот почему роль нейрогенного и гормонального путей нельзя игнорировать. Нет также надежных доказательств тому, что медленнее включаемый, но более энергоемкий механизм липолиза может реализоваться без гормональных и нервных влияний. Ниже мы остановимся на этом вопросе. Здесь же важно принять во внимание одно обстоятельство: центрогенная активация гликогенолиза в мышцах и печени, например с помощью фенаминоподобных веществ, в отличие от внутриклеточной регуляции ведет к неадекватному нагрузкам распаду гликогена и более быстрому исчерпанию его фондов;

в) полное обеспечение энергетики в анаэробных условиях (наряду с быстрым исчерпанием запасов фосфагенов) и доле-

вое, но решающее при нагрузках анаэробно-аэробного характера. Хорошо известно, что только в ходе бескислородного гликолитического окисления глюкозы возможно субстратное фосфорилирование АДФ с регенерацией ограниченных количеств АТФ. Факторы, контролирующие скорость и ограничивающие потенциальные возможности гликолиза, будут рассмотрены ниже. Некоторые из антигипоксантов гутиминового типа позволяют увеличить поглощение миокардом и мозгом глюкозы и темп анаэробного гликолиза [Виноградов В. М. и др., 1973];

г) обеспечение эпизодов форсирования работы при длительном выполнении ее в умеренном режиме — задача, по-видимому, во многом сходная с двумя предыдущими;

д) экономизация использования кислорода во время работы, как было показано выше, при нагрузках умеренной и субмаксимальной мощности снабжение  $O_2$  работающих мышц, по-видимому, не лимитирует продолжение работы, однако при патологическом состоянии и при нагрузках, приближающихся к максимальным, это обстоятельство следует учитывать. Именно окисление глюкозы дает максимальный выход энергии на единицу использованного  $O_2$ .

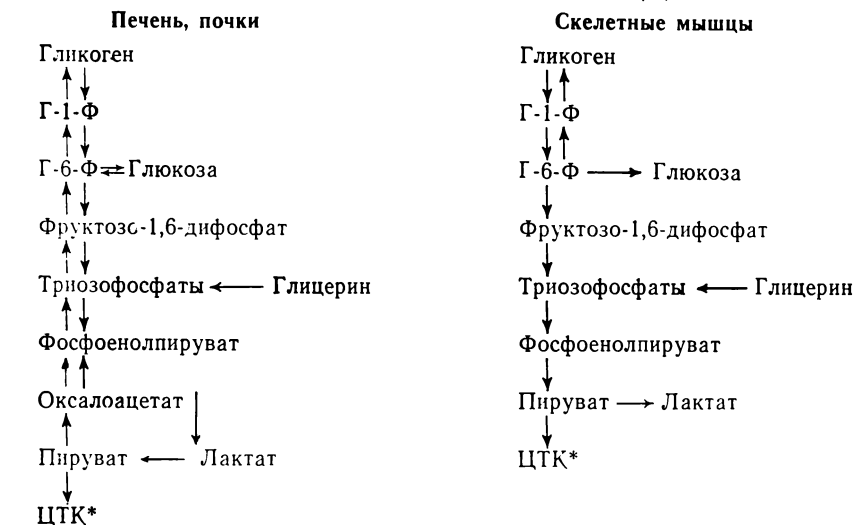
Суммируя роль углеводов в энергообеспечении мышечной деятельности, можно заключить: 1) они совершенно необходимы — работа прекращается при снижении уровня сахара в крови до критической величины в 2,775—3,330 ммоль/л и при истощении запаса гликогена в работающих мышцах; 2) фонд углеводов весьма ограничен. Последнее требует пояснений.

Основные запасы глюкозы в форме гликогена составляют у взрослого (масса тела 70 кг) в среднем 210 г, из которых 120 г сосредоточены в самих мышцах, 70 г в печени и лишь 20 г в других органах. При полном сгорании с калорическим коэффициентов 4,2 углеводы способны освободить всего 3780 кДж — ничтожно малую величину по сравнению с 264 600 кДж, заключенными в резервных липидах (10—20% от массы тела, калорический коэффициент 9,1) [Cahill G., Owen O., 1965]. Однако и эти 3780 кДж не могут быть полностью освобождены и превращены в работу. Причин для этого несколько. Во-первых, КПД утилизации энергии глюкозы, т. е. перевода потенциальной энергии углевода в реализуемую энергию концевой фосфатной связи АТФ, не превышает 60% при полном окислении глюкозы и 35% при анаэробном гликолизе [Ленинджер А., 1976]. Во-вторых, определенные потери происходят при гидролизе АТФ миозином и при переводе ее энергии в механическую работу. В-третьих, как будет показано далее, не все гликогеновые резервы доступны для использования при мышечной работе. Таким образом, наличные запасы углеводов в организме, по-видимому, не могут в принципе поставить более 1260—1680 кДж реализуемой энергии. Между тем только при работе субмаксимальной мощности длительностью 30 мин спортсмен расходует около 2520—2940 кДж.

Важная роль углеводов в энергообеспечении физической деятельности большой мощности, особенно в стрессовых ситуациях, требует эффективного механизма экономии гликогена для его использования при нагрузках в форсированном режиме или в осложненных условиях. Такая экономия осуществляется прежде всего за счет использования преимущественно липидных источников энергии при достаточно спокойной работе (стационарная работа в умеренном, низком и частично в высоком режиме). В состоянии же покоя расход  $O_2$  на окисление глюкозы не превышает у здорового человека  $\frac{1}{5}$  общего кислородного запроса, составляющего в среднем  $3,5 \text{ мл}/(\text{кг} \cdot \text{мин}) O_2 (=1 \text{ Мет})$ . Скелетные мышцы в этих условиях характеризуются весьма низким уровнем обмена; тем более удивительна их «привередливость» к энергетическим источникам — до 95—97% их энергетического запроса в состоянии полного покоя удовлетворяется глюкозой крови. Если принять среднее потребление организмом глюкозы в покое за  $225 \text{ г/сут}$ , то экстракция ее мышцами составит  $50 \text{ г/сут}$ , столько же клетками крови и  $125 \text{ г/сут}$  мозгом [Felig P., Wahren G., 1974]. Разумеется, это лишь порядок величин, который резко меняется в жизни. Активно экстрагируя глюкозу крови, мышцы в то же время старательно сберегают свой гликоген от участия в «немышечных» реакциях организма. Типичным примером подобного «консерватизма» является длительное сохранение фонда гликогена при голодании. Так, лишение крыс пищи на 24—30 ч ведет практически к полному исчерпанию гликогена в печени, который восстанавливается лишь спустя 16—18 ч, но гликоген мышц при этом сохраняется. Более того, работающая мышца может использовать только собственный гликоген, но не гликоген соседней мышцы [Уайт А. и др., 1981]. Этим мышцы принципиально отличаются от таких органов, как печень и кора почек.

Неспособность мышц делиться своими запасами гликогена обусловлена отсутствием фермента Г-6-фазы. В результате мышцы не могут продуцировать свободную глюкозу в процессе гликогенолиза, который обязательно должен идти до конечных продуктов (пируват, лактат, аланин). По этой же причине утилизация субстратов глюконеогенеза в мышцах ведет к синтезу гликогена, но не глюкозы (схема 1). Биологический смысл таких отношений понятен: на протяжении длительного периода эволюции мышечная система спасала наших предков в критических ситуациях. Использование этого резерва происходит в «пусковом» периоде деятельности мышцы, при максимальных и верхних субмаксимальных нагрузках, в моменты «форсажа» по ходу выполнения работы малой или умеренной интенсивности и в течение сравнительно короткого времени, предшествующего утомлению (истощению) и отказу от продолжения мышечной деятельности. К этому следует добавить выполнение даже относительно небольших по темпу нагрузок в осложненных условиях и больными с нарушениями кардиореспираторного аппа-

РАЗЛИЧИЯ В УГЛЕВОДНОМ ОБМЕНЕ ОРГАНОВ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НАЛИЧИЕМ  
(ПЕЧЕНЬ, КОРА ПОЧЕК) ИЛИ ОТСУТСТВИЕМ (МЫШЦЫ) Г-6-ФАЗЫ



\* Цикл трикарбоновых кислот, цикл Кребса.

рата. Во всех остальных случаях гликоген резервируется, частичный же его расход при первой возможности покрывается синтезом на ненапряженных этапах циклической работы.

Восстановление расходуемого фонда гликогена — одна из первых по значимости задач периода восстановления после физических нагрузок. При работе низкой и умеренной мощности запасы гликогена в работающих мышцах экономятся не только за счет использования в энергетике неуглеводного материала, но и путем преимущественной утилизации глюкозы крови. Большое ограничение на формирование резерва накладывает то обстоятельство, что синтез 1 г гликогена сопровождается фиксацией тканью дополнительно 4 г воды. Поддержание предела накопления гликогена обеспечивается также существованием многочисленных обратных связей в регуляции углеводного обмена, ограничивающих синтез гликогена и направляющих глюкозу пищи на путь липогенеза — до 90% атомов углерода глюкозы в условиях относительного функционального покоя проходят этот путь. Жировые depot — «энергетический резерв 2-й линии» — значительно более растяжимы, чем печеночно-мышечный фонд гликогена.

Согласно данным Р. Felig (1973), продукция глюкозы у человека колеблется в покое от 160 до 350 г/сут (в среднем 225 г/сут). Простой расчет показывает, что это соответствует среднему выбросу в кровь 0,15—0,16 г/мин глюкозы. Эта глюкоза имеет разное происхождение, но до 75% ее проходят через

гликогеновый резерв печени. Остальные 25% непосредственно образуются в процессе глюконеогенеза и поступают в кровь, минуя временную консервацию в форме гликогена. Доля почек в общем балансе глюкозы составляет в покое примерно 20% [Кендыш И. Н., 1978; Exton J., 1972]. За счет этих механизмов и всасывания глюкозы пищи поддерживается общее количество сахара в крови и интерстициальной жидкости, которое оценивается в 15 г у человека средней массы и возраста [Krebs H., 1972]. В условиях напряженной мышечной деятельности печень человека может освобождать в кровь не более 1 г/мин глюкозы, тогда как максимальная способность мышц окислять этот субстрат (в расчете на 20 кг мышечной массы при потреблении ею 3 мл/мин  $O_2$ ) составляет 4 г [Hirche H. et al., 1970]. Долевое участие почек начинает возрастать и при интенсивной мышечной деятельности продукция ими глюкозы может выравниваться с ее выходом из печени (Krebs H., 1969; Exton J., 1972).

Можно рассмотреть возможности фармакологического вмешательства в три процесса: 1) в мобилизацию печеночного гликогена и направление вновь образованной глюкозы в кровь; 2) в скорость глюконеогенеза, в том числе оперативного (во время работы) синтеза глюкозы в печени и коре почек; 3) в утилизацию глюкозы работающими мышцами.

Первый путь вмешательства представляется наиболее простым, но далеко не самым продуктивным. Дело в том, что процесс гликогенолиза в печени надежно контролируется физиологическими системами, вовлекаемыми в работу; он достаточно хорошо отрегулирован. Мобилизующими факторами выступают: 1) снижение уровня глюкозы в крови; 2) гормоны — адреналин мозгового вещества надпочечников (через  $\beta$ -адренорецепторы в мембранах гепатоцитов) и глюкагон поджелудочной железы (через собственные рецепторы); 3) возросший тонус симпатической иннервации (через  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы). Гликогенолиз опосредуется через аденилатциклазный механизм, цАМФ и активацию фосфорилазы; одновременно ингибируется гликогенсинтетаза и секреция инсулина, вследствие чего образованная *de novo* глюкоза направляется в кровь, а не откладывается в запас. Нет никаких данных о том, что эти взаимно перекрывающиеся механизмы не справляются со своими обязанностями и не обеспечивают поддержания надкритического уровня глюкозы в крови (выше 3,4 ммоль/л) пока это возможно. Для фармаколога не представляет принципиальных трудностей ускорить данный процесс. Собственно так действуют и психостимуляторы фенаминового типа, активирующие симпатико-адреналовую систему и освобождающие эндогенные катехоламины из терминалей адренергических волокон (см. с. 185). Вопрос состоит в том, насколько это нужно. При хорошей отрегулированности процесса применение подобных веществ лишь ускоряет истощение фонда гликогена, после чего быстро наступает развязка — гипогликемия и прекращение работы.

Второй подход является новым и представляет несомненный практический интерес. Для нас он является предметом разработки в течение ряда лет и будет специально рассмотрен в главе IV. Здесь же надлежит обсудить лишь смысл и реалистичность этого подхода. Мышечная работа, если она не носит предельного истощающего характера, является составной частью жизни и несет в себе не только катаболизм, но и элементы синтезов в процессе самой деятельности. Общее направление обмена определяется текущими потребностями организма и доступностью пула макроэргов. Пропорционально затратам последних на сократительную деятельность суживается спектр синтетических реакций; приоритет имеют те из них, которые необходимы для обеспечения текущей работы: а) глюконеогенез в печени и коре почек из промежуточных продуктов углеводного и жирового обмена — лактата, пирувата, аланина, глицерина, а также из некоторых аминокислот; б) целенаправленный синтез ферментов глюконеогенеза и энергетического обмена, который определяется характером предъявляемой нагрузки и накапливающимися продуктами реакций. Оперативные синтезы ферментов вполне могут осуществляться при нагрузках малой и умеренной мощности (именно такие нагрузки преобладают в трудовой деятельности человека), а «проторение» и закрепление таких синтезов в метаболическом ответе нетренированного организма становятся в дальнейшем одним из качественных отличий тренированности. Разумеется, такие процессы наиболее интенсивно разворачиваются в восстановительном периоде, формируя почву для суперкомпенсации. Задача облегчается тем, что большинство ферментов, катализирующих какую-то цепь реакций (например, глюконеогенез из лактата), не являются лимитирующими. Лишь в отдельные звенья цепи реакций «встроены» ферменты, которые имеют ключевое значение, т. е. лимитируют общую скорость процесса. Эти ферменты обычно хорошо контролируются конечным продуктом реакций, гормональными факторами, рН среды, другими метаболитами и др.

Таким образом, задачи оперативного синтеза ферментов в процессе физических нагрузок значительно упрощаются и становятся менее энергоемкими; доступны они и во временном отношении (в среднем молекула фермента синтезируется на готовой матрице за 1—3 мин). Все эти вопросы имеют принципиальное значение для последующего рассмотрения соответствующей группы фармакологических средств (см. с. 82).

Неверно, однако, думать, что в осуществление глюконеогенеза вовлекаются только новообразованные ключевые ферменты — в первую очередь реализуется уже имеющийся ферментативный резерв. Разделить эти две формы адаптации гепатоцитов можно. Во-первых, сильное индуцирующее действие на синтез ключевых глюконеогенных ферментов (пируваткарбоксилаза, фосфоенолпируваткарбоксикиназа, фруктозо-1, 6-дифосфатаза) оказывают вследствие присущей им способности глюко-

кортикоиды (гидрокортизон, преднизолон и др.). Функция гипофизарно-адреналовой системы при физических нагрузках активирована, и индуцирующий эффект гормонов вносит свой вклад в поддержание работоспособности. Этот вклад можно усилить введением экзогенных препаратов. Однако такой подход физиологически невыгоден, дает много осложнений и по понятным причинам не может рассматриваться в качестве приемлемого способа решения задачи. Тем не менее он существует, являясь свидетелем реальности ферментной индукции. Во-вторых, о включении аппарата синтеза ферментов глюконеогенеза некоторыми синтетическими средствами говорит снятие их эффекта актиномицином D, блокирующим транскрипцию ДНК. Наконец, возможность переноса информации о биосинтезах глюкогенных ферментов от работавших крыс-доноров, которые получали препарат или гидрокортизон, введением суммы РНК, выделенных из печени и коры почек неработавших крысам-донорам, также подтверждает эту позицию.

Уместно подчеркнуть одно существенное обстоятельство: в отличие от глюкортикоидов такие препараты не обладают собственным индуцирующим действием, но усиливают индуцирующий эффект метаболитов, накапливающихся в процессе физических нагрузок. Это совершенно иначе ставит вопрос о сфере их применения. Полученные данные позволяют смотреть на такой подход к оптимизации физической работоспособности, особенно в накопительном, реабилитационном плане, довольно реалистически. Однако положительный результат наблюдается и при однократном введении таких препаратов до нагрузки, хотя он и носит более скромный характер.

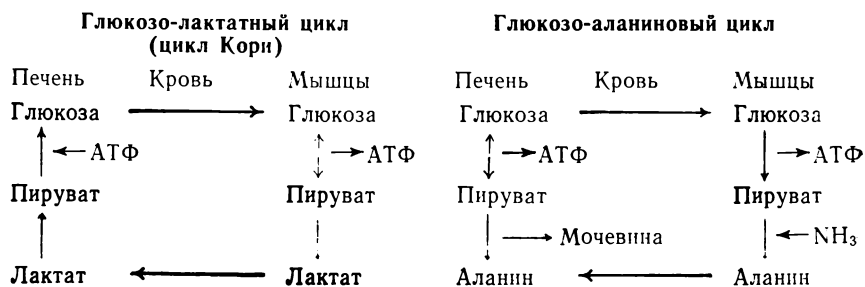
Идея активации глюконеогенеза не ограничивается совершенствованием механизма оперативного снабжения работающих мышц и мозга глюкозой, так как на этом пути улучшается межорганый обмен метаболитами, благодаря которому: а) из мышц отводятся конечные продукты анаэробного обмена углеводов и шлаки (лактат, аммиак и др.), вследствие чего процесс гликолиза может идти дальше; б) обеспечивается детоксикация шлаков в глюконеогенных органах с превращением их в глюкозу и нетоксичную мочевины, снижается уровень лактата в мышцах и крови, ацидотический сдвиг. Наиболее показательны в этом отношении глюкозо-лактатный и глюкозо-аланиновый циклы (схема 2).

Цикл Кори известен достаточно давно и вошел во все учебники биохимии; глюкозо-аланиновый цикл установлен сравнительно недавно. Если всю экстрагируемую мышцей глюкозу принять за 100%, то от 10—20 до 33—40% ее (в зависимости от условий) имеют лактатное происхождение, а 13—18% образуются из аланина [Felig P., 1973].

Таким образом, глюкозо-аланиновый цикл поставляет примерно  $\frac{1}{2}$  от общей продукции глюкозы в цикле Кори. В мышцах и миокарде аланин синтезируется из пирувата либо путем



## ОБЩИЕ СХЕМЫ ЦИКЛА КОРИ И ГЛЮКОЗО-АЛАНИНОВОГО ЦИКЛА



прямого восстановительного аминирования, либо в результате трансаминирования из глутамата. Первый вариант более выгоден для работающей мышцы, так как по смыслу он подобен образованию лактата (окисление эквивалента НАДН). Оба пути создают возможность фиксации токсически действующего аммиака, который накапливается в мышце в результате катаболизма аминокислот и пуринов. Аланин не блокирует гликолитические процессы и не создает ацидоза.

Еще один частный подход состоит в улучшении вхождения глюкозы в миоциты. Облегченный транспорт глюкозы через клеточные мембраны мышечных волокон и жировой ткани в состоянии покоя примерно на 40% зависит от инсулина. Какова количественная роль этого гормона в снабжении глюкозой интенсивно работающей мышцы, точно не известно, но она не может быть второстепенной, несмотря на то, что проницаемость мембраны для глюкозы в этих условиях возрастает. В то же время во многих исследованиях показано, что секреция инсулина при физических нагрузках ингибирована, но возрастает в послерабочем периоде [Hartley L. et al., 1972-а, б); Wahren J. et al., 1973; Galbo H. et al., 1978]. Фармакологическая активация секреции в принципе не исключена через  $\beta$ -адренорецепторы клеток панкреатических островков, но вряд ли целесообразна, поскольку инсулин будет выступать как антагонист глюко-неогенных реакций в печени и коре почек. Более оправдан, на наш взгляд, другой подход: использование веществ, ускоряющих трансмембранный перенос глюкозы непосредственно и за счет активации гексокиназной реакции. Таким свойством обладают гликозиды элеутерококка [Дардымов И. В., 1976], а также антигипоксанты типа гутимины [Виноградов В. М. и др., 1973]. При интенсификации процесса следует ожидать лучшего вовлечения глюкозы в энергетический обмен сокращающихся мышц, однако доступность АТФ для первичного фосфорилирования глюкозы в клетке может становиться ограничивающим фактором. В какой степени именно этот механизм ответствен за положительное влияние элеутерозидов на работоспособность, сказать трудно. Вопрос этот подлежит изучению.

Поскольку изложенные подходы во многом уже реализованы, уместно подытожить тот метаболический выигрыш, который удастся достигнуть путем введения перед работой или в тренирующем режиме нагрузок фармакологических веществ: а) повышение физической выносливости, которое не столь эффективно, как при разовом введении фенамина, но, несомненно, имеет место и существенно выигрывает в накопительном плане при сочетании с повторными нагрузками; б) более длительное поддержание надкритического уровня глюкозы в крови при продолжительных нагрузках и при выполнении работы в осложненных условиях; в) лучшее сохранение фонда гликогена в органах как резерва, предохраняющего миокард и скелетные мышцы от явлений переутомления при нагрузках неистощающего характера; г) ускорение утилизации лактата и других шлаков обмена с уменьшением концентраций лактата в работающих мышцах и сыворотке, несколько меньшую степень ацидоза при нагрузках одинаковой интенсивности; д) более быстрое течение процесса реабилитации в послерабочем периоде.

Вторым энергетическим источником для мышц являются жиры. Старые представления о липидах, как о весьма инертном продукте и второстепенном источнике энергии, который в основном сберегается на случай голодания, пересмотрены. Скорость кругооборота липидов оказалась довольно высокой: до  $\frac{1}{4}$  свободных жирных кислот (СЖК) плазмы экстрагируется тканями за минуту и подвергается катаболизму или вступает в липогенез [Fredrichson D., Jordon R., 1958]. Более 50% СЖК поглощает печень, затем сердце, до 40—50% энергетического запроса которого в условиях покоя покрываются за счет окисления липидов. Именно в этих органах обнаруживают высокую активность ферментов, метаболизирующих СЖК —  $\beta$ -гидроксиацилдегидрогеназы и  $\beta$ -кетотилазы. Наименьшей активностью ферментов липидного метаболизма отличаются мозг и скелетные мышцы [Fritz J., 1961]. Даже в оптимальных условиях (работа умеренной мощности в «стационарном состоянии») доля прямого окисления СЖК в энергетическом балансе мышц нетренированного организма, по-видимому, не превышает 30—40% [Fritz J., 1961].

Между тем практическая «неисчерпаемость» фонда жиров в организме делает заманчивым предпочтительное использование этого фонда во всех случаях, когда характер нагрузок или условий их выполнения не требует обязательного или более целесообразного окисления углеводов (см. выше). Это прежде всего работа малой и умеренной мощностей, составляющая львиную долю трудовых и житейских нагрузок, а в идеальном варианте (тренированный организм) — экономически выгодное обеспечение стационарных режимов работы большой и субмаксимальной мощности. Использование организмом СЖК при физической работе привлекает особое внимание исследователей в последние 10—15 лет [Яковлев Н. Н., 1974; Issekutz B. et al.,

1970; Gollnick P., 1977]. Итоги этих исследований кратко можно обобщить следующим образом:

а) при продолжительных нагрузках малой интенсивности жиры могут становиться преобладающим источником энергии; их доля участия в энергообеспечении прогрессивно уменьшается при переходе к нагрузкам все большей мощности;

б) в мышцах тренированных животных митохондриальные фракции приобретают способность вдвое быстрее окислять СЖК (пальмитат, олеат, линолеат), а также пальмитил-КоА-ацетат, пальмитил-карнитин, что отражает повышение активности соответствующих ферментов катаболизма;

в) по мере развития тренированности спортсменов изменяется долевое участие углеводов и жиров в энергообеспечении мышечной деятельности, в том числе и при работе субмаксимальной мощности — уменьшается окисление углеводов (оставаясь в целом выше) и возрастает СЖК;

г) указанные перестройки энергетического обмена отражают стратегию долговременной адаптации организма к продолжительной физической работе, а также к другим неблагоприятным факторам (например, гипотермии) и нацелены на экономию углеводов для более ответственных этапов деятельности; их можно рассматривать как особенно выгодные у людей с избыточной массой тела и гиперлипидемиями.

Утилизацию СЖК при физических нагрузках следует рассматривать не только в плане прямого энергоснабжения работающих мышц. Возможно, их роль не менее значима как источников энергообеспечения глюконеогенеза в печени и почках. Кроме того, деградация триглицеридов существенно увеличивает доступность глицерола для синтеза глюкозы на этапах обращенного гликолиза. Уровень СЖК в крови при работе повышается за счет их мобилизации из адипоцитов. В качестве мобилизующих факторов выступают циркулирующие в крови катехоламины (через  $\beta$ -адренорецепторы), СТГ и кортикотропин (через собственные рецепторы). Аденилатциклазный механизм липолиза является, по-видимому, всеобщим, а повышенная секреция этих гормонов при физических нагрузках сопровождается достаточным выходом СЖК в кровь. Во всяком случае нет никаких указаний на то, что даже при длительной работе возникает (в отличие от глюкозы) дефицит СЖК в крови. Избыток же СЖК, как известно, способен оказать неблагоприятное действие на стабильность биологических мембран и сопряжение процессов окисления — фосфорилирования в митохондриях [Скулачев В. П., 1972]. Исходя из этого, задача дополнительной мобилизации СЖК из «неисчерпаемого» фонда жиров, по-видимому, не стоит перед фармакологами.

Основной подход к управлению этим аспектом энергетического обмена в настоящее время формулируется иначе. Как известно, выбор субстрата окисления в общем конечном пути обусловлен конкуренцией пирувата и ацильных остатков СЖК

(в форме ацил-коэнзима А) за внутримитохондриальный коэнзим А. При более высокой насыщенности митохондрий ацил-коэнзима А предпочтение отдается их окислению и тормозятся окисление пирувата и гликолитические реакции и наоборот. Поскольку ферменты промежуточного обмена СЖК с развитием тренированности увеличивают свою активность, лимитирующим фактором начинает выступать скорость переноса ацил-коэнзима А из цитозоля через мембрану митохондрий. Этот перенос осуществляется с участием довольно простого соединения (3-окси-4-триметиламмонийбутират или карнитин), которое локализовано в мембране и осциллирует в ней («карнитиновый челнок»). С помощью одного из двух мембранных ферментов (для ацильных остатков с короткой и длинной цепями) карнитин отбирает ацил от цитоплазматического коэнзима А и передает его коэнзиму А внутримитохондриальной среды, сам оставаясь в мембране [Уайт А. и др., 1981]. Хотя обоснованных доказательств лимитирующего характера переноса из-за дефицита карнитина не представлено, использование экзогенного карнитина для активации переноса, возможно, и должно привести к большей конкурентоспособности СЖК за общий конечный путь окисления. В результате должно увеличиться использование жиров в энергообеспечении работы и должен экономиться фонд углеводов для форсированных нагрузок.

Таковы определившиеся фармакологические подходы к управлению использованием энергетических резервов при физической работе.

### Соотношение аэробных и анаэробных процессов при физической работе разной мощности

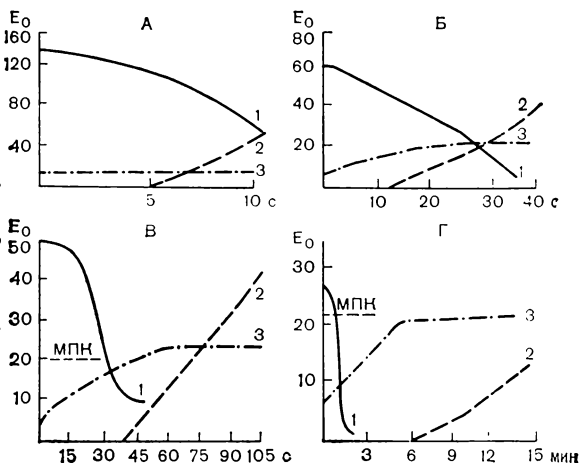
В зависимости от интенсивности и характера энергетического обеспечения работу предложено делить на несколько категорий: а) анаэробную (алактатную) зону мощности нагрузок; б) анаэробную (гликолитическую) зону; в) зону смешанного анаэробно-аэробного обеспечения (преобладают анаэробные процессы); г) зону смешанного аэробно-анаэробного обеспечения (преобладают аэробные процессы); д) зону аэробного энергетического обеспечения [Борилкевич В. Е., 1982, и др.] (рис. 2). Количественное соотношение тех и других форм энергообеспечения нагрузок разной мощности широко представлено в физиологии труда и спорта и приводилось выше.

С точки зрения совершенствования процесса физической реабилитации больных и ускорения адаптации здоровых людей к трудовым нагрузкам первые два варианта энергообеспечения и частично третий представляют лишь теоретический интерес. Но понимание их существенно для формулировки фармакологических подходов к оптимизации работоспособности.

Чисто анаэробная предельно короткая (10—20 с) работа максимальной мощности выполняется в основном на внутриклеточных запасах фосфагена

Рис. 2. Общая схема энергетического обеспечения при физических нагрузках разной мощности ( $E_0$ , Мет) у спортсменов (по Е. В. Борилкевичу, 1982).

А — бег на 100 м; Б — бег на 400 м; В — бег на 800 м; Г — бег на 5000 м. По оси абсцисс — время работы; по оси ординат — мощность нагрузки в Мет; 1 — анаэробный (алактатный) механизм; 2 — анаэробный (гликолитический) механизм; 3 — аэробный механизм.



(креатинфосфат+АТФ). Кислородный долг невелик, имеет алактатный характер и должен лишь покрыть ресинтез расходованных макроэргов. Во всяком случае существенного накопления лактата в крови не происходит, хотя полагают, что даже в обеспечении таких кратковременных нагрузок уже через несколько секунд вовлекается гликолиз и содержание лактата в работающих мышцах увеличивается. При работе субмаксимальной мощности вклад анаэробного гликолиза становится ведущим. Выбор этого способа энергообеспечения нагрузок очень высокого темпа сделан в процессе эволюции не случайно и, по-видимому, не связан с дефицитом  $O_2$  в мышце. По данным R. Margaria (1976), при максимально напряженном гликолизе у человека скорость анаэробного ресинтеза АТФ существенно превосходит его образование в процессах окислительного фосфорилирования. Однако такой процесс не может идти длительно: «сброс» пирувата в лактат, необходимый для генерирования окисленного НАД, ведет к накоплению высоких внутриклеточных концентраций лактата, закислению среды, развитию дефицита НАД (резко возрастает восстановленная форма НАДН) и аутоингибированию процесса. Лактат обладает хорошей, но конечной скоростью проникновения через мембраны и равновесие между его содержанием в мышцах и плазме устанавливается лишь спустя 5—10 мин от начала работы.

Собственные и многочисленные данные литературы по «лактатной» характеристике вклада анаэробных гликолитических процессов в энергетику мышечной деятельности обобщены D. Gollnick, L. Hermansen (1973). На основании этих данных можно сделать следующие заключения: а) при работе низкой и умеренной мощности (ниже 50%  $\dot{V}O_{2\max}$ ) содержание лактата в крови меняется мало и незначительно, оно может снижаться по сравнению с исходным и увеличивается лишь к концу продолжительной нагрузки; б) при работе большой и субмаксимальной мощности на уровне 50—80%  $\dot{V}O_{2\max}$  прогрессирующий рост лактата отмечается, если нагрузка длится 30 мин и более; в) при субмаксимальных нагрузках 90%  $\dot{V}O_{2\max}$  до изнеможения лактацидemia непрерывно возрастает и достигает 10—15-кратных значений.

Таким образом, мощность нагрузок в 50—60%  $\dot{V}O_{2\max}$  для нетренированных людей оказывается критической, с которой начинается крутое увеличение содержания лактата в крови, пропорциональное вкладу анаэробных процессов. Несмотря на интенсификацию гликолиза при нагрузках выше 60%  $\dot{V}O_{2\max}$ , в мышцах отмечается закономерное уменьшение количества макроэргов, но даже на уровне истощения работоспособности содержание АТФ не снижается ниже 60—70% «нормы», тогда как концентрация креатинфосфата может достигать близких к 0 значений.

Тенденция к развитию лактацидемии, ацидоза, к истощению фонда гликогена при работе даже умеренной мощности сдвигается в сторону явных изменений или даже крайних характеристик при различных патологических состояниях и в осложненных условиях. Накопление недоокисленных продуктов в тканях, крови и средах формирует достаточно мощный лактатный долг, который медленно покрывается организмом — от десятков минут до многих часов.

У физически тренированных людей при работе равной мощности уровень лактацидемии меньше, а скорость ликвидации «лактатного» кислородного долга выше, чем у нетренированных. Объяснение этому следует искать не только в меньшем участии анаэробных процессов в обеспечении работы (при нагрузках субмаксимальной и большой мощности эти различия невелики), но и в лучшей ликвидации метаболических сдвигов, сопровождающих работу. Один из интересных, но не неожиданных выводов последнего десятилетия состоит в том, что образование лактата, разумеется, в меньших количествах происходит и в хорошо аэрированных мышцах при нагрузках малой мощности [Hollozsy J., 1982]. При этом лактат может не накапливаться в крови, но хорошо определяется в работающих мышцах. Одно из объяснений этому следует, по-видимому, искать в метаболических различиях мышечных волокон (табл. 2). Эти различия заставляют дифференцировать «вклад» раз-

Т а б л и ц а 2

Метаболические и функциональные характеристики «красных» и «белых» мышечных волокон (суммировано по данным разных авторов)

Характеристика	«Красные» волокна	«Белые» волокна
Вовлечение в нагрузки	Малой интенсивности	Большой интенсивности
Преимущественное участие в работе	Большой продолжительности «на выносливость»	Малой продолжительности «на мощность»
Иннервация	Мотонейроны	Мотонейроны
Порог возбуждения мотонейронов	Низкий	Более высокий
Скорость сокращения	Медленные сокращения	Быстрые сокращения
АТФазная активность миозина	Менее высокая	Высокая
Окислительный потенциал	Высокий	Низкий
Гликолитическая активность	Меньшая	Высокая
Гликолитический резерв	Одинаковый	
Общая активность ЛДГ	Меньшая	Высокая
Изоферментный спектр ЛДГ	Преобладает Н-ЛДГ	Преобладает М-ЛДГ
Преимущественная каталитическая роль изофермента ЛДГ		
Способность окислять СЖК	Лактат → пируват Относительно высокая	Пируват → лактат Меньшая
Способность окислять α-глицерофосфат	Низкая	Высокая
Содержание миоглобина	Высокое	Низкое

ных групп мышечных волокон (у подопытных животных выделяют также волокна промежуточного типа) в продукцию лактата и в утилизацию  $O_2$  и субстратов. В упрощенном виде картина, вероятно, выглядит так: при большинстве физиологических нагрузок в работу вовлекаются волокна двух типов, при этом «красные» продуцируют меньше пирувата и лактата, вследст-

ние же особенностей изоферментного спектра их ЛДГ катализирует предпочтительно реакцию превращения лактата в пируват. Высокий окислительный потенциал и большое содержание миоглобина в этих волокнах обеспечивают захват ими больших порций  $O_2$  и конечное окисление пирувата в цикл Кребса.

Таким образом, «красные» волокна мышц не только образуют меньше молочной кислоты, но и способны к ее внутриорганной утилизации в цикле Кребса. Свойства «белых» волокон прямо противоположны. Поскольку именно эти волокна (соответствующие мышцы, где они преобладают) включаются в нагрузки «на мощность», понятна связь интенсивности работы с изменениями продукции лактата и его уровнем в крови. Однако и при работе низкого темпа «белые» волокна продолжают генерировать лактат, который не в состоянии сами окислить и избыток которого суммарно определяется в мышце. При дефиците же  $O_2$  у больных с нарушениями кардиореспираторного аппарата и при регионарных нарушениях кровообращения лактат появляется в крови даже при работе невысокой интенсивности.

Второе возможное объяснение продукции лактата при полностью аэробной работе состоит в высоком участии СЖК в энергообеспечении, в результате чего притормаживается окисление пирувата, а в «красных» волокнах и утилизация лактата. Концентрации же пирувата редко увеличиваются более чем в  $1\frac{1}{2}$ —2 раза и «сброс» избытка в лактат может иметь место.

Таким образом, изменения концентрации лактата в крови и особенно в мышцах могут служить достаточно надежным биохимическим критерием интенсивности работы и доли анаэробного гликолиза в ее энергообеспечении. Лишь при нагрузках малой мощности этот критерий теряет достоверность вследствие параллельного образованию использования лактата в глюконеогенезе и аэробного окисления его в мышцах и миокарде. Возможная роль лактата в генезе утомления будет рассмотрена ниже.

## Адаптивные протеинсинтезы и изменения ферментативной активности при повторных нагрузках

Относительно возможного участия оперативных синтезов ферментов глюконеогенеза в адаптации организма в процессе самой работы речь уже была. К сожалению, этот принципиально важный вопрос изучен недостаточно, так как нелегко установить, увеличилась ли активность фермента вследствие его новообразования или включения в катализ уже готовых латентных форм. Последний вариант экстренной адаптации обмена является, по-видимому, типичным и более экономным для организма, но он имеет свои границы и не вносит вклада в развитие тренированности, скорее наоборот.

Основным фактором, приводящим к адаптивному синтезу ферментов в «спокойном» послерабочем периоде, является накопление промежуточных и конечных продуктов реакций. Чем выше эти метаболические сдвиги, тем больше оснований к депрессии соответствующих генов, тем сильнее индукция ферментов. Гораздо меньше известно о механизмах запуска других протеинсинтезов, в частности синтеза структурных и сократимых белков, воспроизведения митохондрий. Между тем именно эти синтезы лежат в основе рабочей гипертрофии и гиперплазии мышечных волокон, увеличения плотности и числа митохондрий, т. е. устойчивых морфологических адаптационных из-

менений. То, что в этот процесс включаются гормоны анаболического действия (инсулин, андрогены, СТГ, тироксин), хорошо известно, но решающая роль, по-видимому, принадлежит все же аутоакоидам — высокоактивным регуляторам «местного значения», образующимся в самой мышце во время ее деятельности и утомления (гистамин, пептиды, аденозин, серотонин, простагландины и др.). Вполне вероятно, что в качестве пусковых факторов выступают продукты частичной деградации структурных и функциональных белков мышцы при ее напряженной деятельности.

Адаптивные анаболические реакции в послерабочем периоде подчиняются общим закономерностям течения регераторных процессов; они отличаются: а) высокой энергоемкостью, а следовательно, их темп и выраженность зависят от доступности макроэргов, причем не только АТФ, но и (в меньшей мере) так называемых минорных макроэргов (ГТФ, УТФ, ЦТФ), которые не могут быть заменены в ряде реакций; б) естественной необходимостью в субстратах синтеза — в полном наборе аминокислот, пуринов и пиримидинов (желательно в готовом виде, исключая необходимость их биосинтеза из простых соединений); предполагается, что липидные и другие компоненты протеинов имеются в организме в достаточном количестве; в) потребностью в витаминах и микроэлементах, которая реально возникает именно при систематических тренирующих нагрузках, причем их обычные суточные дозы могут не покрывать потребности напряженных синтезов, особенно с учетом потери части водорастворимых факторов с потом; особое значение приобретают витамины, обеспечивающие синтез белков вообще и ферментов энергетического обмена в частности; г) предваряющим протеинсинтезы включением генетического аппарата клеток с выборочной дерепрессией генов факторами индукции, наработкой соответствующих иРНК и дополнительных количеств других РНК, обеспечивающих протеинсинтезы.

Механизмы индукции, регуляции субстратного и энергетического обеспечения и, наконец, реализации синтезов сцеплены друг с другом, но проявляются в разные интервалы восстановительного периода, вследствие чего последний приобретает определенную фазность, достаточно четко выступающую в эксперименте. Даже после однократных неистощающих нагрузок восстановление физической выносливости сопровождается небольшой суперкомпенсацией в конце периода восстановления. Биохимическую основу суперкомпенсации составляют: восстановление гликогенового резерва в миокарде, мышцах и печени, адаптивные синтезы ключевых ферментов глюконеогенеза, катаболизма СЖК, глюкозы, отдельных ферментов ЦТК. Эти стороны восстановительного периода будут специально рассмотрены в главе IV. О каких-либо позитивных морфологических перестройках после однократной нагрузки говорить, разумеется, нет оснований. Наслаивание второй и последующих нагрузок на фазы



суперкомпенсации и медленное, постепенное увеличение объема или темпа работы, составляет основу тренировочного процесса и связано с устойчивой адаптацией организма к физическим усилиям. При этом утомление (но не переутомление) рассматривают не как патологическое состояние, а как нормальное физиологическое состояние, без которого эти перестройки либо невозможны, либо растянуты на неопределенный срок. Ниже специально будет рассмотрен этот вопрос.

Биохимические, функциональные и морфологические основы долговременной адаптации к физическим нагрузкам изучены весьма обстоятельно и отражены в многочисленных монографиях, обзорах, текущих сообщениях [Яковлев Н. Н., 1974; Вирру А. А., 1977; Fitts R., 1977; Holloszy J. et al., 1977]. Большинство исследований по понятным причинам выполнено в эксперименте, а данные опорного характера получены и в клинике. В весьма сжатом виде основные итоги этих исследований можно суммировать следующим образом. Под влиянием нагрузок тренирующего характера в адаптированном организме наблюдаются:

1) увеличение активности ключевых ферментов гликолиза в скелетных мышцах и миокарде — гексокиназы, фосфофруктокиназы, пируватдегидрогеназного комплекса, ЛДГ, а также ферментов окисления и транспорта СЖК с длинной ацильной цепью — это позволяет ускорить вовлечение в обмен основных источников энергии с акцентом на утилизацию СЖК при нагрузках умеренной и большой интенсивности;

2) увеличение активности ключевых ферментов глюконеогенеза в печени и коре почек (пируваткарбоксилаза, фосфоенолпируваткарбоксикиназа и др.) и вовлечения в реакцию липолитических ферментов жировой ткани, что приводит к бесперебойному снабжению сокращающихся мышц основными источниками энергии;

3) увеличение активности ферментов общего конечного пути окисления (ЦТК) в митохондриях — цитратсинтетазы, изоцитратдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы и в меньшей мере  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназы, дегидрогеназы яблочной кислоты. В результате в  $1\frac{1}{2}$ —2 раза увеличивается скорость окисления пирувата, ацильных остатков триглицеридов, сукцината. Уменьшаются продукция лактата и ацидоз при нагрузках равной (с неадаптированными животными) интенсивности, ускоряется утилизация лактата в сердечной и скелетной мышцах;

4) увеличение количества миоглобина в миокарде и скелетных мышцах, функцию которого не ограничивают созданием тканевых резервов  $O_2$ , но распространяют на его транспорт к митохондриям — миоглобин, по-видимому, способен ускорять диффузию  $O_2$  через мембраны и клеточные среды;

5) увеличение активности митохондриальных ферментов, окисляющих НАДН — НАДН — дегидрогеназы, НАДН — цитохром с-редуктазы, а также цитохромного плеча дыхательной цепи — цитохромов с, b, а и цитохромоксидазы. Благодаря этим сдвигам, степень которых различна для отдельных энзимов и варьирует, возрастает способность миокарда и нагружаемых при работе скелетных мышц полнее использовать  $O_2$  и быстрее окислять различные субстраты, уменьшается кислородная задолженность при нагрузках равной интенсивности. Относительно синтеза сопрягающих факторов достоверных данных нет, но увеличение доли АТФ, получаемой за счет окислительного фосфорилирования, степени дыхательного контроля в митохондриях, и общее обогащение тканей АТФ и креатинфосфатом отмечают;

6) увеличение плотности митохондрий (числа гребней), содержания в них белка и общее повышение их количества в единице объема мышцы. Адаптационные сдвиги, отмеченные в пп. 4—6 достаточно хорошо объясняют

механизм большей экстракции кислорода из протекающей крови сердцем и мышцами тренированного организма и более высокий окислительный потенциал ткани;

7) характерные и многократно описанные морфологические сдвиги — рабочая гипертрофия мышц и миокарда, гиперплазия мышечных волокон, увеличение числа капилляров и совершенствование механизмов регуляции местного кровотока и кровообращения в целом, меньшая подверженность сердца тренированного организма повреждающему влиянию стресса и гипоксии;

8) увеличение МПО<sub>2</sub>, сниженного в результате длительного постельного режима, сидячего образа жизни, детренированности, различных заболеваний, вследствие этого важнейшего интегрального сдвига объем и интенсивность работы, ранее выполнявшейся на уровнях большой или даже субмаксимальной мощности, становятся менее напряженными для организма и сдвигаются в сторону нагрузок умеренной мощности, а последние — малой мощности. Именно эти сдвиги и являются целью адаптации организма к физическим усилиям в реабилитационном периоде. Вклад улучшения производительности сердца при его патологическом состоянии в прирост МПО<sub>2</sub> обычно наиболее весом. У неадаптированных к нагрузкам людей систематические рациональные тренировки могут давать увеличение МПО<sub>2</sub> до 10% и даже 20% за полгода, однако эти показатели не являются ни правилом, ни исключением — они весьма индивидуальны. С развитием тренированности темп увеличения МПО<sub>2</sub> снижается;

9) улучшение функционирования нервных связей, обуславливающих на разных уровнях организацию, координацию и осуществление двигательных актов, экономное использование движений и мышечной силы.

Перечисленные адаптивные изменения и, вероятно, еще многие неизвестные развиваются во времени и зависят от ряда условий, а именно от характера имевшегося (или имеющегося) патологического состояния, исходного состояния работоспособности, фенотипических особенностей функционирования ЦНС и обменных процессов, возраста, питания и других трудно поддающихся точному учету факторов. Исходя из этого, вполне естественно, что оптимизация работоспособности и реакций восстановительного периода не может быть стандартной, достигаемой каким-то одним или несколькими способами. Основное место среди них принадлежит сбалансированному рациональному питанию и применению комплекса витаминов. Рассмотрение этих мероприятий выходит за пределы темы. Фармакологические стимуляторы с мобилизующим типом действия (фенамин, центедрин, сиднокарб и др.) в эксперименте на животных, подвергающихся неистощающим, но высоким нагрузкам, при разовом применении в начале восстановительного периода увеличивают суперкомпенсацию выносливости через сутки. Объяснение этому следует, по-видимому, искать в больших метаболических сдвигах и изменениях гомеостаза к моменту наступления анаболической стадии, т. е. как бы в увеличении индуцирующих посылок для протеинсинтезов. Однако подобные средства совершенно неприемлемы в тренировочном режиме и уже после 2—3-го введений вызывают «сбой» компенсации и выносливость животных снижается до очень низких показателей. Неприемлемы они и в клинике по медицинским соображениям.

Фармакологическую основу оптимизации процесса тренированности, адаптации к физическим нагрузкам могут составить стероидные и нестероидные анаболизующие вещества, актопротекторы, адаптогены. Значительно различаясь между собой по механизму, силе и скорости действия, все они в конечном счете дают сходные результаты, обусловленные активацией протеин-синтезов либо на этапе считывания ДНК (активация РНК-полимераз, образование пула нуклеотидов и др.), либо на этапе трансляции. Хотя молекулярные механизмы действия препаратов этих групп, за редким исключением, остаются неизученными, определение этапа приложения активирующего действия, по-видимому, не составляет больших трудностей (см. главу IV). В отличие от спортивной медицины, где использование анаболизующих стероидов совершенно обоснованно запрещено, мы не видим принципиальных препятствий для их назначения больным в стадии реабилитации. Разумеется, должны быть учтены противопоказания и возможность феномена «отдачи» после отмены или при излишне интенсивном (по дозам и длительности приема) лечении.

### **Проблема утомления — фармакологические аспекты**

Утомление при различной трудовой деятельности — нормальный физиологический феномен, на основе которого формируются и совершенствуются рабочие навыки, функциональная и биохимическая адаптация [Виноградов М. И., 1966]. Без чувства утомления человек не может в полной мере ощутить удовлетворение от проделанной работы и радость творчества. Разумеется, существуют объективные и индивидуальные границы, за которыми утомление утрачивает роль полезного, совершенствующего фактора и ведет к предпатологическому и патологическому состоянию. В самой общей форме утомление можно охарактеризовать как обратимое нарушение физиологического и биохимического гомеостаза, которое компенсируется в послерабочем периоде. Утомление связано с большим или меньшим истощением резервных возможностей организма продолжать работу. Причины утомления многообразны и единой теории проблемы нет, да ее, по-видимому, и не может быть: слишком различаются по структуре, напряженности и характеру трудовые процессы, ведущие к утомлению. При физической работе малой и умеренной мощности, особенно у пожилых людей и у больных в стадии реабилитации, одной из ведущих причин утомления выступает несостоятельность работы кардиореспираторного аппарата. Оценивая последовательность включения резервов сердечно-сосудистой системы при физических нагрузках, А. С. Мозжухин (1980) выделяет три очереди (эшелона) реализации этих резервов. Они имеют разную «цену» для организма, причем количественные и временные характеристики резервов различаются у тренированных и нетренированных здоровых людей и у

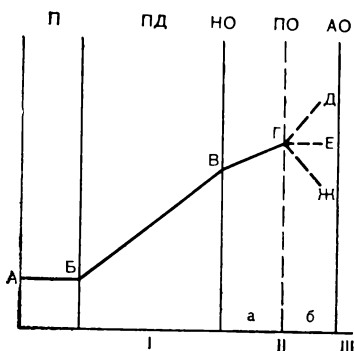


Рис. 3. Схема очередности реализации резервов сердечно-сосудистой системы (по А. С. Мозжухину, 1980).

П — покой, ПД — повседневная деятельность, НО — неприятные ощущения (усталость); ПО — произвольный отказ от продолжения работы; АО — автоматический (непроизвольный) отказ от продолжения работы. I, II, III — эшелоны резервов. А—Б — уровень функции (минутный объем сердца) в покое; Б—В — при повседневной нарастающей физической работе; В—Г — при продолжении работы с волевым усилием. Расхождение показателей, характеризующих функцию сердечно-сосудистой системы, частоты сердечных сокращений — ГД, минутного объема — ГЕ и ударного объема — ГЖ, в период произвольного отказа от продолжения работы.

больных с тем или иным патологическим состоянием [Давиденко Д. Н. и др., 1980]. Схематически эта позиция приведена на рис. 3.

Точка зрения фармаколога на проблему утомления, естественно, не может быть однозначной. Она зависит от того, кому, в каком состоянии и с какой целью назначают фармакологические средства и какие именно. Принципиальная сторона вопроса может быть сформулирована так: стоит ли вообще бороться с утомлением, если оно представляет собой нормальную «заключительную» фазу активной деятельности и необходимо для совершенствования данного вида работы? На этот вопрос можно ответить так: фармакологическое средство призвано не устранять феномен, а отдалять его наступление, расширять функциональные возможности и безопасный интервал (см. рис. 3, I) физической работы у здорового или больного человека. Возрастают объем (продуктивность) работы и ее темп; утомление же все равно наступает на фоне роста результатов труда или оно действительно предупреждается у больного при выполнении им сугубо необходимых нагрузок с минимальной задачей повысить адаптацию. В этом смысле свои проблемы выдвигает геронтология. Увеличение доли пожилых людей в структуре общества и заманчивая перспектива удлинить их активную жизнь, повысить тонус, возможности общения и самообслуживания остро ставят перед фармакологами задачу разработки специальных средств для курсового реабилитационного лечения таких людей.

Сигнальная роль утомления установлена достаточно давно и хорошо известна. Цель фармакологии совсем не состоит в создании средств, отменяющих эту роль, стереть какой-либо из сигналов — это весьма опасно в медицине, хотя и заманчиво в спорте. Особенностью психологии высокотренированных спортсменов является умение преодолевать симптоматику утомления («второе дыхание») и использовать с максимальной полнотой IIa и IIб эшелоны резервов. Однако в любом случае наступает момент, когда человек ощущает, что он должен прекратить

ратить работу, потому что за этим пределом стоит патологическое состояние или даже гибель организма. Вероятно, можно найти средства, способные подавить восприятие утомления как сигнала о необходимости прекратить работу, и последняя будет продолжаться до полного истощения функциональных и биохимических резервов. Опасность подобных средств очевидна. Собственно высокие дозы «допинговых» веществ фенаминовой группы действуют и таким образом. Частично поэтому их неприменимость в медицине (и спорте) сомнений не вызывает. Напротив, метаболический подход к созданию препаратов, оптимизирующих условия работы физиологических систем, повышающих адаптацию и снижающих «цену» единицы работы для организма без устранения сигнальной роли утомления, представляет собой вполне безопасную альтернативу. Итак, еще раз: медицинский аспект повышения работоспособности состоит в разработке и применении таких средств, которые, не препятствуя восприятию сигнала, отдала ли бы наступление утомления за счет расширения биохимических и функциональных резервов, но не за счет их истощения.

Классификационная сторона проблемы утомления наиболее обстоятельно изучена в физиологии труда и спорта и может послужить основой для рассмотрения наших фармакологических задач.

**1. Работа максимальной мощности**, как упоминалось, осуществляется в основном за счет распада готовых фосфагенов в сокращающихся мышцах. Запасы их в переводе на кислородный эквивалент оценивают примерно в 40 мл/кг  $O_2$ , но не более половины спортсмен может реализовать в предельно напряженной работе. Наибольший выход ее не превышает 83,74—104,67 кДж [Борилкевич В. Е., 1982]. Поскольку работа такого темпа продолжается очень короткие интервалы времени, функция кардиореспираторного аппарата и состояние обмена приобретают ведущее значение лишь в восстановительном периоде. Утомление, возможно, связано с несостоятельностью центрального механизма организации и координации движений такого темпа: происходит самоограничение интенсивности потока импульсов в цепях нейронов с помощью короткоаксонных вставочных тормозных клеток ГАМКергической или иной природы, торможение передачи сигналов в синапсах вследствие включения тормозных пресинаптических ауторецепторов. Вероятны нарушения синаптической передачи на уровне — двигательное окончание — мышечное волокно вследствие остаточной деполаризации электровозбудимых мембран и развития парабьоза. Запасы фосфагенов, определяемые в мышце, суммарно могут быть пространственно недоступными для сократимых белков и работы ионных насосов из разных секторов клетки. Для медицинской фармакологии эта зона рабочей мощности представляет лишь теоретический интерес. В эксперименте этот тип нагрузок не моделируется.

**2. Работа субмаксимальных мощностей** в зависимости от темпа и продолжительности лежит в зонах анаэробного («лактатного») и анаэробно-аэробного энергетического обеспечения и на 40—80% покрывается за счет анаэробных реакций. Максимально реализуемый энергетический выход гликолиза в кислородных эквивалентах оценивается у здоровых молодых мужчин примерно в 55—80 мл/кг  $O_2$  (до 200 мл/кг и более у высокотренированных спортсменов), а у людей 70-летнего возраста — 15 мл/кг [Борилкевич В. Е., 1982]. Работа завершается на фоне наибольших сдвигов гомеостаза: выраженной лактациемии, ацидоза (до pH 6,8—6,9 в крови высокотренированных спортсменов), гипогликемии, обеднения запасов гликогена в мышцах и печени, снижения ударного объема сердца. Основную роль в генезе

утомления видят в общих и местных (в работающих мышцах) сдвигах обмена и в неспособности организма компенсировать далее острые нарушения гомеостаза. Нагрузки такого типа моделируются в эксперименте в зонах «нижних» субмаксимальных мощностей, особенно при внесении в опыт осложняющих условий (гипоксия дыхательного типа, высокая температура среды). Примерная структура энергетического обеспечения работы субмаксимальной и других мощностей (на примере спортивного бега) по В. Е. Борилкевичу (1982) приведена на рис. 2.

3. **Работа большой мощности** — аэробный путь энергообеспечения явно преобладает (75—97%) и эффективность его, по-видимому зависит в основном от состояния кардиореспираторного аппарата и способности организма длительно компенсировать нарастающие сдвиги кислотно-щелочного состояния, гипогликемию (энергетический голод мозга), нарушения терморегуляции. Пожалуй, это основной тип нагрузок, с которым имеют дело экспериментаторы, и наиболее интересный с точки зрения фармакологии.

4. **Работа умеренной мощности** характеризуется практически полным аэробным энергообеспечением и возможностью длительного выполнения — от 1 ч до многих часов в зависимости от конкретной мощности. Основной тип тренирующих нагрузок у больных с различными патологическими состояниями, а также при выполнении работы в осложненных условиях. Утомление, по-видимому, обусловлено суммой причин: истощением углеводного резерва и нарушением питания мозга, накоплением метаболитов и ухудшением функций митохондрий, нарушениями терморегуляции и способности устойчиво регулировать и поддерживать гомеостатические механизмы. С истощением этой способности, в том числе резервов кардиореспираторной системы, и связано прекращение работы.

### **Общая стратегия фармакологических воздействий при работе разной мощности. Классификация препаратов**

Ориентация на тот или иной характер физической работы, определяемой ее мощностью, состоянием организма и этапом тренированности (применительно к задачам реабилитации), мотивацией, степенью адаптации здорового человека к нагрузкам вообще и в осложняющих условиях труда в частности, позволяет дифференцированно подойти к разработке фармакологических средств, предназначенных для оптимизации физической деятельности, для расширения функциональных возможностей людей старших возрастных групп, больных и выздоравливающих с различными патологическими состояниями. Общие вопросы стратегии фармакологических воздействий (исключая специфическую терапию соответствующих болезней) при физических нагрузках разной интенсивности излагались нами ранее [Бобков Ю. Г., Виноградов В. М., 1982] и суммированы в уточненном виде (табл. 3).

Доказательства возможности фармакологического воздействия на некоторые фундаментальные механизмы обеспечения физической выносливости и течение восстановительного периода в эксперименте будут рассмотрены в последующих главах. В заключение целесообразно привести рабочую классификацию фармакологических веществ, которые разным путем и в разной степени повышают физическую выносливость организма. Классификация отражает по существу основные направления разработки подобных средств в нашей стране и за рубежом и ее не

**Т а б л и ц а   3**

**Источники обеспечения работы разной мощности и общая стратегия фармакологических воздействий с целью оптимизации работоспособности**

**Интенсивность работы**

<b>Максимальная и субмаксимальная (секунды, немногие минуты)</b>	<b>Высокая (минуты, не многие часы)</b>	<b>Умеренная и низкая (часы)</b>
--	---	----------------------------------

**Источники энергии**

<b>Готовый энергетический резерв (фосфаген), анаэробный гликолиз, аэробный гликолиз</b>	<b>Легкодоступный энергетический резерв (аэробный гликолиз); липолиз</b>	<b>«Глубокий» энергетический резерв (липолиз, глюконеогенез, гликолиз)</b>
---	--	--

**Основные способы мобилизации энергии**

<b>Внутриклеточная ауторегуляция, меньше симпатико-адреналовая система</b>	<b>Симпатико-адреналовая система</b>	<b>Гипофиз-адреналовая и симпатико-адреналовая системы</b>
--	--------------------------------------	--

**Роль нервно-психического обеспечения работы**

<b>Исключительно высокая</b>	<b>Высокая</b>	<b>Менее существенная</b>
------------------------------	----------------	---------------------------

**Доля анаэробных процессов в энергообеспечении**

<b>85—40%</b>	<b>15—3%</b>	<b>2—1%</b>
---------------	--------------	-------------

**Стратегия фармакологических воздействий**

<b>1. Увеличение фонда макроэргов</b>	<b>1. Увеличение фонда углеводов</b>	<b>1. Активация глюконеогенеза</b>
<b>2. Активация гликолиза в мышцах и миокарде</b>	<b>2. Повышение окислительного потенциала митохондрий</b>	<b>2. Активация вхождения глюкозы в клетки и СЖК в митохондрии</b>
<b>3. Борьба с гипоксией</b>	<b>3. Борьба с лактациемией и ацидозом</b>	<b>3. Восполнение потери воды и электролитов, дефицита субстратов</b>
<b>4. Улучшение рефлекторного и мотивационного обеспечения</b>	<b>4. Борьба с гипоксией</b>	
<b>5. Увеличение доли аэробного энергообеспечения</b>		

**Ожидаемые результаты**

<b>Повышение интенсивности работы; увеличение ее длительности сомнительно или очень мало</b>	<b>Повышение длительности работы, в меньшей степени ее интенсивности</b>	<b>Увеличение длительности работы; повышение ее интенсивности сомнительно или очень мало</b>
--	--	--

следует рассматривать в качестве рекомендации к выбору препарата для практического применения. Частная характеристика соответствующих групп препаратов приводится в главе III.

## **Рабочая классификация фармакологических веществ, оптизирующих физическую работоспособность**

### **1. Стимуляторы «мобилизующего» типа**

- а) адренорметик непрямого или смешанного действия:  
фенамин и его аналоги (первитин, центедрин, пиридрол, цилерт, ре-  
активан, катинон и др.),  
производные сидномина — сиднокарб, сиднофен, оксифедрин (иль-  
дамен), мнотедрин и др.;
- б) вещества с общестимулирующим действием на ЦНС (аналептики):  
стрихнин, секуринин, эхинопсин и др.,  
кофени, содержащие его напитки;
- в) ингибиторы моноаминоксидазы:  
ниаламид и др.

### **2. Стимуляторы «экономизирующего» типа**

- а) антигипоксанта (преимущественно в стадии разработки или изучения):  
препараты группы гутимина,  
цитохром с, соединения металлов с переменной валентностью,  
коэнзим Q (убихинон) и его аналоги;
- б) актопротекторы:  
производные бензимидазола, ацетилена и других химических классов;
- в) некоторые психоэнергизаторы и ноотропы:  
ацефен, мефексамид и их аналоги  
пирацетам и аналоги,  
тонибрал и аналоги,  
соединения других химических классов (эуклидан, панклар и др.);
- г) энергодаяющие соединения и субстраты:  
фосфорилированные гексозы и аминокислоты,  
янтраная, яблочная, кетоглутаровая кислоты.

### **3. Препараты растений с различным (чаще неясным) механизмом действия**

- а) преобладают адаптогенные и экономизирующие свойства:  
препараты женьшеня, элеутерокка, золотого корня;
- б) преобладают умеренно выраженные стимулирующие свойства:  
препараты китайского лимонника, стрекулина, левзеи, рододендрона  
и ряда других растений.

Стимуляторы и адаптогены растительного происхождения, по-видимому, весьма многочисленны, распространены в народной медицине многих стран и фармакологически изучены недостаточно. Весьма обстоятельный обзор растительных адаптогенов группы женьшеня — элеутерококка с анализом их влияния на физическую работоспособность можно найти в монографиях И. И. Брехмана и его учеников [Брехман И. И., 1968; Дардымов И. В., 1976, и др.], а также в ряде сборников под редакцией И. И. Брехмана [1976, 1977, 1980].



# МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И КЛИНИКЕ

---

Вопросы методологии и, в частности, вопросы выбора характера физической нагрузки для оценки влияния фармакологических средств на работоспособность приобретают важное значение при необходимости сравнения эффекта различных фармакологических средств. Учитывая, что физическая работоспособность может оцениваться по различным критериям (физиологическим, биохимическим и др.), необходимо стандартизировать экспериментальные модели для получения сопоставимых результатов. Именно характер нагрузки (т.е. ее интенсивность и длительность) определяют комплекс биохимических и физиологических реакций, вовлекаемых в обеспечение мышечной деятельности. Необходимо учесть, что далеко не все виды физических нагрузок, выполняемых человеком, могут быть имитированы в эксперименте. Кроме того, любая физическая нагрузка у животных лишена социальной значимости и выполняется, как правило, на основе рефлекса избегания, будь то нагрузка плаванием или выполнение работы на тротуаре, сочетающееся и с электростимуляцией. В каждом варианте физической нагрузки у животных присутствует и элемент стресс-реакции.

Целесообразно рассмотреть основные подходы к оценке физической работоспособности, начав с наиболее часто используемых экспериментальных моделей.

### Экспериментальная оценка физической работоспособности

Изучение влияния фармакологических средств на физическую работоспособность, вернее на физическую выносливость, производится чаще всего на мышах и крысах и значительно реже на морских свинках, кроликах и собаках. Наиболее часто оценивается предельная длительность выполнения нагрузки на фоне предварительного введения фармакологических препаратов, реже изучается влияние препаратов на биохимические изменения в крови и органах при выполнении стандартной нагрузки по интенсивности или длительности и наиболее редко изучается влияние препаратов на скорость выполнения фиксированной нагрузки.

Для оценки влияния препаратов на скорость развития утомления наиболее удачной, на наш взгляд, является методика G. Kiplinger (1967).

Опыты выполнялись на мышах в металлическом сосуде размером 180×60×30 см. Предварительно мышей тренируют: за 48 и 24 ч до опыта мы-

ши проплывают фиксированное расстояние в 150 см по 5 заплывов 3 раза с 30-минутными перерывами между группами заплывов. За 2 дня первичной тренировки вырабатывается довольно устойчивый стереотип и мышцы легко научаются плыть в нужном направлении, стремясь выбраться на площадку в конце дистанции.

В день проведения опыта мышцы совершают 18 непрерывных заплывов, по времени которых и рассчитывают скорость развития утомления. В том случае, если мышшь преодолевает это расстояние за 60 с и более, ее исключают из дальнейших проплывов, а время ее последующих попыток принимается равным 60 с. Препараты вводят за 1 ч до заплывов. Результаты опытов обрабатывают с помощью метода линейной регрессии, что позволяет определить достоверность различий между контролем и опытом (пример расчета приведен в табл. 4). При построении графика по оси абсцисс откладывается

Т а б л и ц а 4

Пример статистической обработки при оценке скорости развития утомления в контрольной группе

Оче- редной номер запла- ва	Скорость проплыва (с) отдельных мышей					Среднее время про- плыва у 5 мышей (мин)	Квадрат средней попытки, x	Среднее время пропла- ва×100, y	$\bar{x} - x$	$\bar{y} - y$
	1	2	3	4	5					
1	10	6	6	11	4					
2	10	6	4	5	5					
3	4	5	11	6	5	0,11±0,03	4	110	112	166
4	6	6	6	6	6					
5	14	5	6	6	5					
6	10	9	8	5	5	0,11±0,06	25	110	91	166
7	12	7	8	6	5					
8	5	5	6	14	8					
9	6	8	10	14	18	0,14±0,07	64	140	52	136
10	17	8	10	8	10					
11	30	8	22	14	8					
12	6	8	26	10	6	0,21±0,09	121	210	5	66
13	6	8	14	21	14					
14	15	18	21	42	24					
15	18	24	32	60	28	0,41±0,16	196	410	80	134
16	22	36	40	60	28					
17	24	40	50	60	31					
18	28	42	60	60	42	0,68±0,14	289	680	173	404

$$\bar{x} = 116 \quad \bar{y} = 276$$

Расчет уравнения регрессии:

$$\Sigma x^2 = 59\,883; \quad \Sigma y^2 = 259\,136; \quad \Sigma xy = 121\,712;$$

$$y = b + a \cdot x; \quad b = \Sigma xy / \Sigma x^2 = 2,0; \quad a = \bar{y} - \bar{x} \cdot b = 44;$$

$$y = 44 + 2,0 \cdot x.$$

$$S^2_{xy} = \frac{T(\Sigma y^2 - (\Sigma xy)^2 / \Sigma x)}{n - 2} = 2939.$$

квадрат средней попытки, по оси ординат среднее время проплыва (×100). Эффективность препарата характеризуется величиной  $\operatorname{tg} \alpha$  угла наклона линии регрессии, которая меньше у препаратов, эффективно предупреждающих развитие утомления (рис. 4).

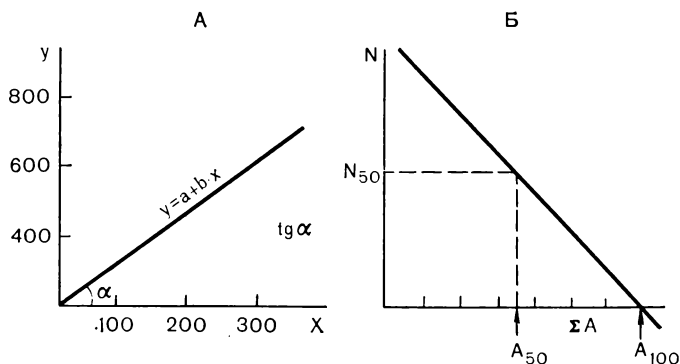


Рис. 4. Графическое изображение результатов по оценке скорости развития утомления у мышей (контрольная группа) по Г. Kiplinger и Б. В. Дубовику. А. По оси абсцисс — квадрат средней попытки (см. табл. 4), по оси ординат — среднее время проплыва в минутах  $\times 100$ ; Б. По оси абсцисс — показатель энергозатрат за  $n$  попыток, рассчитанное по формуле; по оси ординат — интенсивность (мощность) работы.

К преимуществам методики можно отнести возможность автоматизации экспериментов за счет уменьшения ширины сосуда и регистрации времени проплыва одной мышью фиксированной дистанции с помощью двух фотодиодов или контактных реле, а также возможность оценки ряда препаратов (в нескольких дозах) в течение одного экспериментального дня. Недостатком методики является возможность получения неверных результатов при изучении препаратов, влияющих на мотивацию и вызывающих стереотипию, например фенамина, а также невозможность адекватной оценки препаратов, влияние которых на физическую работоспособность у людей связано с седативным (транквилизаторы), метаболическим (инозин, пуриновые и пиримидиновые основания) или адrenoблокирующим действием (пропранолол и другие  $\beta$ -блокаторы).

Помимо оценки, предложенной автором и использованной нами (см. главу III), возможна и другая обработка результатов с использованием прямых показателей работоспособности. Эти критерии оценки эффекта препаратов разработаны Б. В. Дубовиком, который предлагает рассчитывать ряд показателей на основании полученных экспериментальных данных:  $N$  — интенсивность (мощность) работы, которая определяется как функция  $N = 1/t + 3 \cdot 10^3$ , где  $t$  — среднее время проплыва в 5 попытках для группы мышей:

$A$  — работа (энергозатраты) за  $n$  попыток определяется как функция:  $A = 1/t^2 \cdot 10^3 \cdot n$  ( $n$  — число проплывов, для которых рассчитано  $t$  ср.).

Дальнейшие величины получают из графика (рис. 4), на котором по оси ординат отложена  $N$ , а по оси абсцисс  $A$ , и, следовательно, график характеризует динамику изменения интенсивности работы ( $N$ ) по мере увеличения объема выполненной работы ( $\Sigma A$ ). Точка пересечения прямой с линией абсцисс характеризует предельную работу, которую животное выполняет до полного утомления ( $N \rightarrow 0$ ) и определяется как  $A_{100}$ . Факти-

чески эта расчетная величина представляет собой суммарную (предельную) работоспособность при плавании до полного утомления.

Для характеристики степени утомления оказывается полезным введение еще двух расчетных величин:  $K$  (коэффициент утомления), который определяется как отношение  $N/A_{100}$ .  $K$  может быть рассчитан для любого интервала из 18—20 или любого другого числа заплывов. Физически данный показатель характеризует снижение мощности на единицу выполненной работы.

$A_{50}$ , определяемое из графика, характеризует снижение мощности на 50% и позволяет сопоставить время (или количество заплывов), к которому начальная мощность работы снижается на 50%. Обе величины ( $K$  и  $A_{50}$ ) полезны при сопоставлении эффекта фармакологических препаратов.

Представленные методы расчета скорости выполнения физической нагрузки у мышей не исключают любых других вариантов оценки работоспособности в эксперименте.

При сопоставлении влияния фармакологических средств на физическую выносливость экспериментальных животных наиболее часто используются методические приемы, позволяющие оценить способность животных выполнять физическую нагрузку до отказа. При проведении подобных экспериментов на мышах и крысах используют плавательную пробу или нагрузку на третбане.

Методика проведения опытов на мышах достаточно подробно изложена в монографии М. Л. Рыловой (1964) и широко используется в экспериментах. Наиболее обстоятельный обзор по использованию плавательной пробы приведен С. Dawson, S. A. Horvath (1970). Необходимо отметить только несколько методических деталей, позволяющих получить однозначные результаты.

1. Вода должна быть прокипячена для удаления пузырьков воздуха. 2. Температура воды должна быть (если не ставится специальных задач) термoneйтральной в диапазоне от 28 до 32°C. 3. Груз отягощения не должен у мышей превышать 5% от массы тела. При 5% грузе отягощения средняя длительность плавания мышей составляет  $30 \pm 4,2$  мин, при большем грузе (7,5% и выше) длительность плавания не превышает 4—7 мин. Плавание мышей, как и крыс, без груза не позволяет выявить эффект препаратов, поскольку длительность плавания в контроле превышает 30 ч.

Нагрузка плаванием у крыс осуществляется в сосуде большого объема с величиной слоя воды, превышающей 60 см. Крысы плавают отдельно и их помещают в отдельные отсеки, ограниченные листами гибкого пластика. Как и в опытах на мышах, важно постоянство температуры воды (30—35°C) и стабильный груз отягощения (6—7,5% от массы тела). Модификацией плавательной пробы является методика, которую предложили О. М. Авакян, Э. А. Ширинян (1977). По этой методике крыс подвешивают за хвост и они вынуждены удерживать верхнюю часть их туловища над водой, т. е. крысы находятся в антиортостатическом положении.

Плавательная проба широко использовалась в исследованиях школы Н. Н. Яковлева, заложившей основы биохимии физи-

ческой работоспособности в СССР [Яковлев Н. Н., 1974]. В этих исследованиях использовались кратковременные плавательные нагрузки с различным грузом отягощения, которые позволили показать наличие перехода от аэробного к анаэробному характеру нагрузки при увеличении груза. Эти результаты, взятые из статьи С. В. Усик и Н. В. Ленковой (1981), приведены в табл. 5. Судя по приведенным данным, увеличение груза

Таблица 5

Изменение уровня лактата в крови крыс в зависимости от длительности плавания и величины груза (по С. В. Усик и Н. В. Ленковой, 1981)

Величина груза, % от массы тела	Длительность плавания, мин	Лактат крови, г/л
15	$3 \pm 0,1$ Плавание до предела	$2,04 \pm 0,04$
10	$3,55 \pm 0,11$ Плавание до предела	$1,80 \pm 0,06$
9	$3,46 \pm 0,3$ Плавание до предела	$1,75 \pm 0,063$
8	$6,06 \pm 0,2$ Плавание до предела	$1,54 \pm 0,02$
7,6	10	$1,14 \pm 0,05$
7,6	15	$0,96 \pm 0,05$
7,6	20	$0,72 \pm 0,03$
6	120	$0,72 \pm 0,05$
4	$322 \pm 0,5$ Плавание до предела	$1,19 \pm 0,15$

отягощения свыше 8% сопровождается такими же сдвигами обмена, которые характерны для смешанных или анаэробных нагрузок у людей. При отягощении 4—6% от массы тела резкое увеличение лактата отмечается лишь через значительные интервалы времени и свидетельствует о начинающемся утомлении.

Следовательно, при оценке влияния препаратов на скорость развития утомления может быть использована методика G. Kipfinger, позволяющая судить о динамике утомления по увеличению времени проплыва фиксированного расстояния, или плавательная проба на крысах с достаточно большим грузом отягощения (более 8%), позволяющая судить о влиянии препаратов на величину молочной кислоты в крови, что по современным представлениям об энергетике мышечной деятельности определяет развитие утомления и возможность выполнения кратковременных максимальных нагрузок.

Плавательная нагрузка у крыс широко используется в различных модификациях и для создания состояния тренированности и анализа биохимических изменений, характерных для этого состояния. Большинство авторов, изучавших состояние тренированности при нагрузке плаванием, приходят к выводу о

достаточности 2 ч в день непрерывного плавания на протяжении 3—4 нед [Hickson R. et al., 1979]. При подобных нагрузках тренировка приводит к развитию гипертрофии миокарда, замедлению ритма сердца и к биохимическим изменениям в мышцах, которые характеризуют развитие тренированности.

С точки зрения отбора фармакологических веществ, повышающих состояние тренированности, представляется важным использовать такой характер нагрузки, который не только приводил бы к гипертрофии миокарда, но и вызывал (в контрольной группе) признаки физического перенапряжения (снижение массы тела) и начинающейся декомпенсации миокарда. На подобном фоне позитивный эффект фармакологических средств выявляется наиболее контрастно. Таким требованиям отвечает методика, разработанная в лаборатории функциональной морфологии ВНИИФК [Сергеев Ю. П. и др., 1979] и использованная в наших опытах.

Согласно рекомендациям авторов, крысы выполняют тренирующую нагрузку с отягощением в 1,5% от массы тела (температура воды 30°C) в течение 20 мин в 1-й день опыта, во 2-й день 30 мин с последующим ежедневным увеличением на 15 мин 6 раз в неделю. Эксперимент продолжается 22 календарных дня, к окончанию которых крысы должны плавать по 4 ч 45 мин. Данная нагрузка представляется довольно интенсивной и приводит к прогрессирующему снижению работоспособности в контрольной группе.

В экспериментальных исследованиях, связанных с изучением физической работоспособности, наибольшее распространение получило использование третбанов, позволяющих не только задавать интенсивность нагрузки, но и менять ее во время эксперимента, что не достигается при использовании плавательной пробы. Применение третбана существенно расширило возможности экспериментального изучения влияния препаратов на физическую работоспособность и позволило создавать более адекватные нагрузки при формировании состояния адаптации к длительной физической работе.

Существует несколько вариантов третбанов, основными частями которых является движущаяся с переменной скоростью лента, приспособление для электростимуляции (35—40 В переменного тока) в конце движущейся ленты и приспособление для изменения угла наклона движущейся дорожки, что повышает интенсивность нагрузки.

Основные конструкции третбанов приведены в ряде работ [Hollozsy J., 1967; Nakao A. et al., 1982], а также в монографии М. П. Рыловой (1964). При использовании третбана важно, чтобы животное не имело возможности пассивно возвращаться к сетке, от которой начинается бег, поэтому длина части ленты не должна превышать 1 м.

Работа, выполненная животным при беге на третбане, вычисляется следующим образом:  $A$  (в Дж)  $\times$  масса тела (в г)  $\times$  дистанцию (в м)  $\times \sin$  угла наклона  $\times 9,81$ .

Максимальную скорость движения ленты определяют задачами эксперимента и подбирают эмпирически, однако максимальные скорости потребления кислорода ( $V_{O_2 \text{ макс}}$ ), при которых работа возможна лишь в течение ограниченного времени, были отмечены у крыс штаммы Спрэг-Доули при 53 м/мин ( $V_{O_2 \text{ макс}} = 5,7 \text{ мл} \cdot \text{г}^{-1}$  [Shepherd R., Gollnick R., 1976] и близкие к ним у штамма Вистар при 43,1 м/мин и наклоне ленты третбана при  $20^\circ$  ( $V_{O_2 \text{ макс}} = 80,86 \pm 1,48 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ ) [Brooks G., White T., 1978]. Для сравнения можно указать, что плавание крыс без груза и с грузом, равным 2% массы тела, создает интенсивность работы, которая составляет лишь 65 и 85% от  $V_{O_2 \text{ макс}}$  [McArdle W., 1967]. Для того чтобы представить возможный объем работы при данных величинах потребления  $O_2$ , необходимо учесть, что средний показатель энергетического эквивалента  $O_2$  равен 20,36 кДж/л потребленного  $O_2$ , или 2057 кгм. Следовательно, для выполнения работы в 1 кгм необходимо потребление 0,5 мл  $O_2$ . Однако коэффициент эквивалентности между механической работой и объемом потребления  $O_2$  составляет 0,49 и, следовательно, лишь 50% потребленного  $O_2$  реализуется непосредственно в механическую работу.

Необходимо отметить, что у различных штаммов крыс исходная величина  $V_{O_2 \text{ макс}}$  может колебаться от 65,2 до 85,5 мл/(кг  $\cdot$  мин) [Bedford et al., 1979], что еще раз подтверждает необходимость эмпирического подбора оптимальной скорости бега при оценке эффекта препаратов. Кроме того, при выполнении подобных опытов интенсивность работы в большей мере зависит от скорости, чем от угла наклона, и поэтому при сравнении различных групп крыс и режимов нагрузки лучше варьировать скоростью при постоянном угле наклона (в наших опытах оптимальный угол наклона составлял  $10^\circ$  и при скорости движения ленты в 41—45 м/мин средняя длительность бега контрольных крыс не превышала 30 мин). Очень важно при проведении подобных экспериментов предварительно отбирать животных с исключением агрессивных животных и предварительно тренировать их на протяжении 2—3 дней (по 5—10 мин на небольшой скорости) до проведения основного эксперимента. Критерием наступления утомления является момент, когда животное отказывается продолжать бег, несмотря на электрическое раздражение.

В некоторых работах указывается на возможность использования изометрических нагрузок при оценке влияния препаратов на работоспособность. В подобных опытах оцениваются способность животных удерживаться на наклонной плоскости при постепенном увеличении груза, противодействующего удержанию [Exner G. et al., 1973]. Оригинальный методический прием был использован А. В. Пастушенковым (1968), который оценивал влияние производных гутимины по длительности удержания мышцей на наклонной круговой сетке, замыкающей электрофицированную площадку.

Ряд авторов считают, что наиболее точно феномен работоспособности и, в частности, мышечного утомления можно анализировать лишь при изучении параметров сократимости отдельной мышцы. Этот подход используется и при оценке развития степени тренированности, а также при анализе скорости восстановления мышечной дееспособности после воздействия разных осложняющих работу факторов. Методически эти исследования выполняются на наркотизированных животных с регистрацией сократительных реакций изолированной мышцы, чаще голени, при электростимуляции нерва или прямой электростимуляции мышцы. Подобные подходы были использованы в опытах на крысах [Richardson J., Grinstaff J., 1981] кошках [Bockman E. et al., 1980].

Анализ скорости развития утомления изолированной мышцы или группы мышц часто используется в фармакологии при изучении механизма действия средств, влияющих на работоспособность. Необходимо, однако, учесть, что физическая работоспособность является интегральным феноменом, в обеспечении которой участвует не только мышечная система, но и ЦНС, и сердечно-сосудистая система. Исходя из этого, оптимальными методиками для отбора средств являются все-таки методы, оценивающие общую физическую выносливость (плавание, третбан и др.).

Некоторые методические трудности при экспериментальной оценке физической выносливости возникают при необходимости изучения влияния препаратов на работоспособность в осложненных условиях (гипоксия, гипертермия, гипотермия и др.). Нам представляется, что в данных условиях оптимальной является нагрузка на третбане, которая позволяет точно ее дозировать и фиксировать момент утомления, не доводя животных до гибели. В качестве скрининг-методики можно использовать удержание мышей на круговой сетке (см. выше) или бег мышей по бесконечному канату (методика И. И. Брехмана).

Некоторые осложняющие работу факторы можно имитировать с помощью фармакологических средств: состояние циркуляторной гипоксии создается введением небольшой дозы нитрита натрия (20 мг/кг подкожно), который увеличивает содержание метгемоглобина в крови до 16—18% и снижает длительность бега крыс на третбане до отказа на 25—30%; состояние гипертермии создается введением 2,4-динитрофенола в дозе 10 мг/кг, который увеличивает температуру тела крыс на 1,5—2 °С, а также снижает работоспособность на 20—25%.

Нарушение работоспособности возможно и при введении других фармакологических средств, влияющих на функциональные или метаболические характеристики нервной или мышечной ткани. Использование подобных средств определяется задачей эксперимента.



## Изучение физической работоспособности у человека на фоне использования фармакологических средств

Спортивная работоспособность и оценка физической выносливости у здоровых людей оцениваются наиболее полно с использованием велоэргометрии и степэргометрии, методики выполнения которых регламентированы рекомендациями экспертов ВОЗ [1971]. Аналогичные подходы использованы и в советской спортивной практике [Смирнов К. М., 1970; Преварский Б. П., 1981].

Не останавливаясь специально на методике проведения пробы  $PWC_{170}$  (Physical Working Capacity — физическая работоспособность при 170 ударах в минуту), широко используемой в спортивной практике, необходимо отметить, что выполнение ее в классическом варианте вряд ли приемлемо для оценки эффекта фармакологических средств, поскольку на фоне их введения за счет экономизирующего или стимулирующего действия численные значения  $PWC_{170}$  существенно изменяются. Величина  $PWC_{170}$  определяется следующим образом:

$$PWC_{170} = N_1 + (N_2 - N_1) \cdot \left( \frac{170 - F_1}{F_2 - F_1} \right),$$

где  $N_1$ ,  $N_2$  — мощности двух изученных стандартных нагрузок, а  $F_1$ ,  $F_2$  — соответствующие частоты сокращений сердца. Мощности нагрузок могут быть выражены в кгм/мин или в Вт [Смирнов К. М., 1970].

Нам представляется более обоснованным использование у людей с достаточной степенью тренированности пробы на «индивидуальную выносливость», предложенную В. С. Шашковым и Н. Г. Лакотой (1980), выполняемую с регистрацией частоты сердечных сокращений и газообмена.

При проведении подобной пробы мощность работы подбирают таким образом, чтобы частота сердечных сокращений не превышала аэробного порога (130—140 в минуту), что составит 0,765 от  $PWC_{170}$ . Данная работа постоянной мощности продолжается до максимальной аэробной производительности с субмаксимальными значениями частоты сердечных сокращений и максимальным потреблением  $O_2$ . Эффект препаратов оценивается по длительности выполнения пробы на индивидуальную выносливость и по величине среднего за нагрузку потребления  $O_2$ . Важно отметить, что при оценке фармакологических препаратов сопоставление их эффекта по частоте сердечных сокращений, характеризующей в контрольной группе переносимость предельных нагрузок, на фоне препаратов теряет свою значимость, поскольку для ряда препаратов урежение ( $\beta$ -адреноблокаторы) или учащение (сиднокарб, эфедрин) пульса является неотъемлемым фармакодинамическим эффектом.

При необходимости оценки влияния препаратов на анаэробную работоспособность может быть использована проба Н. И. Волкова (1967), когда определяется содержание молочной кислоты в крови через 3, 4, 10 и 20 мин восстановления после предельной 1-минутной работы, выполняемой 3 раза с 1-минутными интервалами.

Учитывая, однако, что данная монография предназначена в первую очередь для практических врачей, оценивающих влияние препаратов на работоспособность, как интегральный показатель динамики восстановления, повышения общей устойчивости организма, диапазона его адаптационных возможностей, а также как тест при выполнении нагрузок в экстремальных условиях (гипоксия, гипертермия, гипербарические условия, измененная газовая среда и др.), нам представляется важным использовать более простой тест, не требующий специального технического обеспечения.

Таким простым методическим приемом является степ-тест, который выполняется или на ступеньках высотой 23 см, позволяющих выполнять нагрузки с мощностью, равной 40—60% от должного максимального потребления кислорода (ДМАК), или на ступеньках высотой 40 см для мужчин и 33 см для женщин, что позволяет использовать нагрузки большей мощности (суб-максимальные).

Для расчета объема выполненной работы используется формула:

$$W = 1,5 (P \times h \times n) \text{ кгм/мин,}$$

в которой  $W$  — мощность работы;  $P$  — масса тела (кг);  $h$  — высота ступеньки (м),  $n$  — число подъемов на ступеньку. Удобным методом расчета физической работоспособности является гарвардский степ-тест, в котором время восхождения и высоту ступеньки подбирают в зависимости от возраста и пола исследуемых (табл. 6).

Т а б л и ц а 6

Условия выполнения гарвардского степ-теста и оценка физической работоспособности (по рекомендациям ВОЗ)

Контингент	Возраст	Высота ступеньки, см	Время восхождения, мин	Оценка физической работоспособности	
				индекс	физическая работоспособность
Мужчины	Взрослые	50	5	Меньше 55	Слабая
Женщины	»	43	5	55—64	Ниже средней
Юноши и подростки	12—18 лет	45—50	4	65—79	Средняя
Девушки	12—18 »	40	4	80—89	Хорошая
Мальчики и девочки	8—11 »	35	3	Больше 90	Отличная
Мальчики и девочки	До 8 »	35	2		

Темп восхождений в гарвардском степ-тесте составляет 30 циклов и о физической работоспособности судят по индексу, определяемому по формуле:

$$\text{Индекс} = \frac{t \times 100}{(f_1 + f_2 + f_3) \cdot 2},$$

в котором  $t$  — время восхождения (с);  $f_1, f_2, f_3$  — частота пульса за 30 с на 2-й, 3-й и 4-й минутах восстановления. Выполнение степ-теста возможно в любых условиях, сама ступенька может быть изготовлена из подручных средств, кроме того, разработаны и универсальные ступеньки с меняющейся высотой от 10 до 50 см (Киевский НИИ медицинских проблем физической культуры). В настоящее время разработаны номограммы, позволяющие при использовании степ-теста получать нагрузки, соответствующие велоэргометрическим, равные им по энергозатратам, в зависимости от массы тела исследуемых и величины ДМПК.

### Глава III

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СТИМУЛЯТОРЫ РАБОТОСПОСОБНОСТИ, ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ГРУППЫ АКТОПРОТЕКТОРОВ

---

Анализ биохимических и физиологических причин, приводящих к снижению работоспособности, приведенный в главе I, свидетельствует о том, что генез утомления сложен и в зависимости от характера и типа нагрузки включает центральное и периферическое звено в обеспечении интегрального процесса — работоспособности. Это получило отражение в предлагаемой нами классификации стимуляторов работоспособности (см. с. 36), которая ранее была опубликована [Бобков Ю. Г., Виноградов В. М., 1982]. Данная классификация отражает возможности фармакологического вмешательства на разных уровнях, что имеет целью:

а) предупреждение или снятие острого утомления при тяжелых физических и умственных нагрузках с увеличением объема выполняемой физической работы или сохранением адекватной умственной деятельности при резком увеличении потока информации;

б) снятие утомления и ускорение процессов восстановления после истощающих физических или умственных нагрузок;

в) повышение адаптационных свойств и работоспособности как показателя адаптации во время выполнения профессиональной работы в различных неблагоприятных условиях внешней среды (гипоксия, гипертермия, гиподинамия, гипогравитация, гипербарическая невесомость и др.).

Естественно, что данные цели не могут быть достигнуты каким-либо одним фармакологическим средством, поэтому целесообразно, хотя бы кратко, рассмотреть особенности действия всех групп средств, которые вошли в предлагаемую классификацию. Учитывая, что фармакологические препараты для коррекции работоспособности оценивались по их влиянию на физическую и операторскую деятельность, в настоящей главе будет сделан акцент на изменение физической работоспособности под влиянием препаратов различных групп, изменение умственной деятельности под влиянием фармакологических средств более подробно будет рассмотрено в главе V.

Кроме того, в настоящей главе представлена группа средств, которые были нами названы актопротекторами («акто» — движение, «протекция» — защита) и которым будет дана более подробная фармакологическая характеристика.

### Краткая характеристика различных групп препаратов как средств стимуляции физической работоспособности

Рассмотрение указанных групп препаратов лучше начать с психоаналептиков, поскольку их изучают довольно давно и накоплен значительный опыт по их клиническому использованию.

Исходя из фармакологических особенностей к данной группе препаратов, могут быть отнесены:

а) стимуляторы ЦНС фенаминового типа, влияющие на адренергический компонент в регуляции физической работоспособности и психической деятельности — фенамин (декседрин-d-изомер фенамина), первитин, меридил (риталин, центедрин), пиридрол (пипрадрол, мератран), цилерт (пемолин, дельтамин, стимул, традон азоксодон), реактиван (норкамфан), фаетоперан (лидепрам), катовит (фенилпирролидинопентан), тозалин, F-1983, сиднофен, сиднокарб, катинон;

б) собственно аналептики: коразол, бемеград, кофенн.

**Стимуляторы ЦНС фенаминового типа.** Для этой группы препаратов в целом характерны следующие эффекты.

1. Быстро наступающий и сильный психостимулирующий эффект, который проявляется в снятии субъективного чувства усталости при выполнении большого объема работы [Серейский М. Я., 1943; Curthberton D., Кнох J. 1947], повышении инициативы и максимального объема умственной деятельности [Holliday A., Devery W., 1962]. В этом смысле психоаналептики группы фенамина можно рассматривать в качестве средств, устраняющих нервный контроль над истощением и сигнальное значение усталости, поскольку отчетливое психостимулирующее действие фенамина проявляется постоянно и на фоне выраженного психического утомления (например, лишение сна), но лишь при выполнении простых стереотипных задач.

2. Значительным увеличением физической работоспособности, причем, как следует из большинства работ, психостимуляторы увеличивают в значительной мере именно длительность работы, а не скорость ее выполнения. Вот почему наибольшее увеличение работоспособности было отмечено, например, в тех видах спортивной деятельности, которые были связаны с достаточно длительными физическими нагрузками (велоспорт, марафон, лыжный спорт, футбол) [Burks T., 1981; Laties V., Wliss-B., 1981].

3. Наличие довольно узкого интервала стимулирующих доз (от 0,5 до 10 мг/кг), выше которых у животных отмечается появление симптомов стереотипии и снижение физической работоспособности [Gerald M., 1978], аналогичный эффект отмечается у пиридрол и реактивана [Дамбуева Э. А., 1968].

4. Повышение работоспособности сопровождается нарушением суточного ритма и появлением бессонницы [Hollister L., 1969].

5. Основные эффекты психостимуляторов группы фенамина связаны с повышением тонуса симпатико-адреналовой системы, возможно, за счет ингибирования моноаминоксидазы и снижение скорости дезаминирования биогенных аминов [Filingier E., Stefano F., 1982], а также за счет собственного адреномиметического действия непрямого характера.

Данная особенность фармакодинамики психостимуляторов обуславливает ряд специфических эффектов, присущих данной группе препаратов, в частности ускорение обмена веществ, повышение температуры тела и потребление  $O_2$ , снижение резистентности к воздействию гипоксии [Пастушенков А. В., 1968] и гипертермии [Bauvallet M. et al., 1969], которые сами приводят к активации симпатико-адреналовой системы. При выполнении физических нагрузок дополнительный выброс адреналина на фоне психостимуляторов способствует избыточному росту лактата в крови и значительному увеличению потребления  $O_2$ , что не соответствует интенсивности нагрузки и свидетельствует о неадекватном расходе энергетических ресурсов.

Особенно значительное истощение катехоламинами в органах (мозг, миокард, надпочечники) отмечается при введении фенамина в сочетании с физической нагрузкой в условиях гипертермии [Пастушенков А. В. и др., 1972; Bauvallet M. et al., 1969], а также на фоне повторяющихся физических нагрузок [Бобков Ю. Г. и др., 1972]. Наличие подобного эффекта предполага-

ет, что при повторных введениях фенамина в сочетании с интенсивной физической или операторской нагрузкой может наступить истощение фонда катехоламинов в нервных окончаниях с потерей способности к адаптации.

6. При анализе биохимических особенностей действия фенамина было показано, что при профилактическом введении препарата преобладающим субстратом окисления становятся липиды. Выход последних из жировой ткани значительно увеличивается под влиянием фенамина [Дамбуева Э. А., 1968; Саратников А. С., Сальник Б. Ю., 1969] в результате увеличения количества цАМФ и последующей активации липолиза [Terendelli J., 1973].

Преимущественное использование липидов и СЖК может объяснить увеличение содержания и ускорение оборачиваемости АТФ и КФ в мозге, повышение температуры тела в результате разобщающего действия СЖК на уровне митохондрий [Скулачев В. П., 1972; Levis J., 1965; Wolf H., Bunse M., 1975] и связанное с последним значительное истощение углеводных резервов в результате неэффективности окислительного фосфорилирования и избыточного расхода гликогена с выходом значительного количества молочной кислоты.

7. Для группы психоаналептиков в целом и особенно для фенамина характерна индивидуальность реакций, поскольку 10—15% вполне здоровых людей реагируют угнетением, а не стимуляцией [Hollister L., 1969]. Кроме того, эти препараты в некоторых случаях при общем стимулирующем эффекте и субъективном ощущении повышения работоспособности способны вызывать психическую дискоординацию, нарушение пространственно-временных соотношений и увеличение числа ошибок при умственной деятельности Kupač R., 1970]. При систематическом применении фенамина возможно и развитие пристрастия [Van Rossum J., 1972].

Среди отечественных препаратов, химически относящихся к группе психостимуляторов, наиболее известны сиднонимин — сиднофен и сиднокарб [Альтшулер Р. А. и др., 1973; Альтшулер Р. А., 1977]. Сиднокарб менее токсичен, чем фенамин, оказывает более мягкое стимулирующее действие, однако рекомендуемые дозы сиднокарба (10 мг на прием) близки к таковым фенамина и на его фоне, как и при использовании других психостимуляторов, отмечено значительное ухудшение умственной деятельности в условиях эмоционального напряжения [Белай В. В. и др., 1968; Васильев П. В. и др., 1971].

Сопоставление некоторых биохимических особенностей действия фенамина и сиднокарба привело к предположению о способности сиднокарба мобилизовать задерживающие серотонинергические механизмы, в частности в полосатом теле [Арушанян Э. Б., Батурин В. А., 1981].

Среди новых препаратов, относящихся к группе психостимуляторов, некоторые (лидепран, катовит, тозалин) недостаточно полно изучены экспериментально и поэтому трудно судить об их перспективности. В ряде работ последних лет довольно подробно исследован катинон ( $\alpha$ -аминопропиофенон), выделенный из африканского растения *Catha Cdulis* Forsk. Судя по приведенным данным, катинон наиболее сильный стимулятор растительного происхождения, однако изучение особенностей и механизма его действия позволило показать почти полную его схожесть с фенамином, что собственно следует также из сходства его структуры. По этой причине при более тщательном экспериментальном изучении катинона были обнаружены и побочные дей-

ствия, присущие группе психостимуляторов [Kohli J., Goldberg L., 1982; Valterio C., Kalix D., 1982].

**Собственно аналептики.** Среди этой группы препаратов, включающей бемеград, коразол, пикротоксин и кофеин, наибольший интерес в отношении физической работоспособности представляет кофеин.

Накопленный клиникой и фармакологией огромный опыт использования естественных продуктов (чай, кофе) и чистого препарата позволяет считать кофеин перспективным в смысле повышения работоспособности. Однако это вещество можно отнести к стимуляторам условно, так как собственно стимулирующий эффект кофеина проявляется только в больших дозах, которые трудно ввести в организм. Вот почему эффект кофеина можно рассматривать скорее как общетонизирующий, в известной степени примыкающий к действию адаптогенов. Некоторыми авторами отмечается положительное влияние кофеина на восстановление работоспособности после истощающих физических нагрузок [Keal J. et al., 1966].

Механизм действия метилксантинов, к которым относится и кофеин, состоит в ингибировании фермента фосфодиэстеразы и в связанном с этим накоплением цАМФ, стимулирующей гликолиз, а также в увеличении выделения инсулина [Рубчинская К. Н., 1967; Jans V., 1969]. Оба эти процесса приводят к увеличению основного обмена, что, естественно, снижает резистентность к гипоксии и работоспособность в осложненных условиях [Svacinca J. et al., 1972].

Увеличение локомоторной активности, часто отмечаемое при введении кофеина, связывают в последних работах не только с увеличением выхода норадреналина из нервных окончаний, но и с активным вмешательством в обмен серотонина мозга [Estler C., 1973], так как на фоне стимулирующих доз кофеина значительно увеличивается выделение с мочой 5-гидроксииндольной кислоты.

Как и вся группа психоаналептиков, кофеин при длительном введении может вызвать развитие привыкания и пристрастия. В то же время, обладая симпатомиметическим свойством, он может дать все те осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, которые типичны и для фенамина [Jans V., 1969].

Суммируя приведенные данные о психостимуляторах, можно прийти к следующим выводам:

1) стимуляторы фенаминового ряда обладают наиболее сильным действием на физическую работоспособность и операторскую деятельность;

2) их прием должен быть однократным с последующим полноценным отдыхом;

3) применение подобного типа стимуляторов возможно лишь в экстренных случаях по жизненным показаниям.

Психоэнергизаторы относительно недавно вошли в клиническую практику и потенциальная возможность их использования в качестве средств, улучшающих физическую работоспособность, следует лишь из присущих им фармакологических свойств, которые будут кратко рассмотрены ниже. В литературе в основном описывается их влияние на процесс обучения и память (см. главу V).

Учитывая, что препараты данной группы мало известны, целесообразно привести их структурные формулы. Из них в СССР для клинического применения разрешен лишь ацефен, остальные соединения выпускаются и используются за рубежом.

К психоэнергизаторам относят лекарственные вещества, основным эффектом которых является улучшение клеточного метаболизма, нарушенного в результате патологического состояния. В эту группу входят:

1) гептаминол (метаболит, встречающийся в нервных клетках, клетках миокарда и поперечнополосатых мышц); 2) диметиламиноэтанол (деанол), являющийся предшественником ацетилхолина в ЦНС; 3) панклар — фосфорный эфир диметиламиноэтанола, один из промежуточных продуктов в синтезе фосфолипидов мозга; 4) ацефен (люцидрил, центрофеноксин), выделенный и изученный при разработке стимуляторов роста растений; 5) мефексамид (тимодин), как и ацефен, относящийся к группе ауксинов; 6) эуклидан, производное никотиновой кислоты; 7) актебрал (ципродеманол); 8) тонибрал — производное янтарной кислоты, относительно недавно вошедший в число этих средств [Nahus S. M., Guillot-Eliot N., 1972]. (См. с. 69).

По мнению ряда авторов, ацефен (синонимы: меклофеноксат, церутил) и мефексамид ближе примыкают к группе ноотропных средств, которые будут рассмотрены ниже.

Большинство препаратов, вошедших в клиническую практику во Франции и Италии, не использовались специально для повышения физической работоспособности. Они были предложены как средства лечения хронического утомления в первую очередь в гериатрической клинике на основе теоретического представления об утомлении как об истощении нейроэндокринной системы [Burgard P. et al., 1961; Pluvinaud R., 1970]. Опыт их клинического применения показал достаточно высокую эффективность при инволюционных психозах [Melanaire A., 1970], в репаративном периоде после затяжных инфекций и болезней на почве гормональной недостаточности [Coigaut R., 1967], при ускорении репаративных процессов после ишемии или травмы мозга, а также при лечении умственно отсталых детей [Dormart A., Husson R., 1969].

Эффективность при подобных патологических состояниях предполагает влияние на интимные клеточные процессы, связанные с выработкой и трансформацией энергии, и не является удивительной, поскольку по химической структуре вещества данной группы близки к естественным метаболитам организма.



Ряд экспериментальных и клинических фактов свидетельствует о целесообразности их использования в качестве средств повышения физической работоспособности (положительное влияние данной группы средств на умственную деятельность приведено в главе VI), которые можно суммировать в следующем виде.

1. Препараты лишены центрального психостимулирующего действия, не обладают адреностимулирующим действием, однако отчетливо улучшают процесс обучения у собак [Мехедова А. Я., 1969]. Последний эффект связывают с влиянием на ацетилхолиновые системы мозга, поскольку введение деанола и панклара приводит к значительному увеличению содержания холина в крови и ткани мозга, хотя уровень ацетилхолина не меняется [Tangapregasson M. et al., 1976; Joep R., Jenden D., 1979; Russel R., Jenden D., 1981]. Интересно отметить, что аналогичные изменения в содержании холина в крови и мозге отмечены и при введении фосфатидилхолина [Joep R., 1982].

2. При введении препарата животным отсутствует повышение температуры тела и потребления  $O_2$ , однако при добавлении к срезам или гомогенатам тканей стимулируется утилизация глюкозы и увеличивается содержание окисленных форм пиридиннуклеотидов [Ruffi R., 1961]. Повышенный уровень АТФ в крови у людей при лишении их сна, а также вегетативные нарушения нормализуются на фоне центрофеноксина [Vojtechovsky M., 1969].

3. Нарушение нервно-мышечной хронаксии у крыс при длительном плавлении, действии вибрации или холода предупреждается введением гептамина или мефесамида [Chanchard P., Chanchard J., 1967]. Признаки хронического утомления у людей, проявляющиеся в снижении умственной деятельности или в депрессии, довольно быстро снижались мефесамидом или центрофеноксином (ацефеном), причем не было отмечено признаков психомоторного возбуждения [Bugard P. et al., 1961; Coiraut R., 1967].

4. Препараты этой группы сравнительно малотоксичны ( $LD_{50}$  большинства из них составляет более 2000 мг/кг), судя по экспериментальным данным, не обладают кумулятивной токсичностью. Психостимуляторы могут представить существенный интерес для практической медицины как средства поддержания умственной деятельности на фоне хронического утомления, в гериатрической практике и при различных астенических состояниях. Необходимо, конечно, более детальное изучение особенностей их действия на энергетический обмен, динамику восстановления физической выносливости после истощающих нагрузок, на фоне моделируемого патологического состояния.

## Ноотропные средства

Данная группа фармакологических соединений, представленная наиболее полно изученными к настоящему времени пирацетамом (ноотропилом) и пиритинолом (энерболом), обладает отчетливым влиянием на умственную деятельность, что достаточно полно показано в главе VI. В последние годы к этой группе фармакологических соединений относят также дигидроэрготоксин, дифенилгидантоин и винкамин [Островская Р. У., 1982]. Целесообразность объединения столь разных (по химической структуре и действию) фармакологических препаратов вызывает сомнение.

В литературе нам не встретилось исследований, в которых приводились бы данные о влиянии ноотропных средств на процессы физической работоспособности, хотя целый ряд экспериментальных данных предполагает возможность нормализации энергетики клетки на их фоне. Необходимо только отметить, что обширный клинический материал, накопленный к настоящему

времени, свидетельствует о медленном развитии эффекта у людей при различных депрессивных состояниях, у гериатрических больных при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения [Авруцкий Г. Я., Ласкова Н. Б., 1976].

Исходя из сказанного, можно полагать, что позитивное влияние ноотропных средств на процессы физической работоспособности скажется лишь при достаточно длительном введении препаратов и может оказаться полезным при состояниях хронического утомления или в процессе реабилитации после инфекций или травм головного мозга.

Ряд фармакологических характеристик ноотропных средств позволяет допустить такую возможность.

1. Ноотропные средства легко усваиваются в ЦНС, они значительно усиливают синтез АТФ в мозговой ткани и захват ею глюкозы, обладают защитным свойством при различных видах гипоксий [Машковский М. Д. и др., 1977; Giurgea C., 1971].

2. Подобно препаратам из группы психоэнергизаторов, при введении ноотропных средств отмечена активация холинергических структур головного мозга и повышение содержания в нем холина, что сочетается с повышением резистентности мозга к различным патологическим воздействиям [Georgiev V. et al., 1979; Wood P., Pelouquin U. 1982] и увеличивает согласованность между различными структурами мозга, облегчая проводимость по межнейрональным связям, в частности гиппокампа [Olpe H., Lynch G., 1982].

3. Важным аспектом действия является способность пирацетама ускорять выработку условной реакции избегания [Машковский М. Д. и др., 1977], а у новых его производных, способность оказывать выраженный антиамнестический эффект [Sara S., 1980; Wollius O., 1981]. Приведенные данные предполагают, что при некоторых видах нарушений умственной деятельности можно рассчитывать на довольно быстрый клинический эффект ноотропных средств.

4. Эффективность пирацетама при различных гипоксических состояниях мозга и его позитивное влияние на энергетику нервных клеток позволяет предполагать подобную активность и у веществ, структурно близких к нему. Таковой является натриевая соль гамма-оксимасляной кислоты — линейный аналог пирацетама. Помимо отчетливой антигипоксической активности, выявленной на различных моделях, натрия оксипутират улучшает метаболические показатели периода восстановления после интенсивного и повторного плавания у крыс и оказывает положительное влияние на структуру митохондрий миокарда и динамику работоспособности крыс при тренирующих нагрузках [Островская Р. У. и др., 1982].

Таким образом, группа ноотропных средств может, очевидно, найти широкое применение в качестве средств оптимизации умственной деятельности и повышения адаптации к длительным физическим нагрузкам, особенно в процессе реабилитации, если учесть присущий им антигипоксический эффект.

Энергодающие соединения, субстраты, анаболические стероиды, витамины, адаптогены, активаторы и блокаторы периферических рецепторов

В группу энергодающих соединений входит целый ряд препаратов, являющихся в сущности метаболическими энергетическими субстратами. Они восстанавливают физическую выносли-

вость при утомлении за счет наличия макроэргических групп, а также путем включения соответствующих субстратов в метаболизм. В эту группу соединений входят: АТФ (фосфобийон), глюкозо-1-фосфат; Г-6-Ф, уридинди-и-трифосфат, креатин-фосфат, фруктозо-1, 6-дифосфат (фруктергил), ряд фосфорилированных аминокислот. Большинство из этих препаратов синтезировано и используется для лечения и профилактики утомления во Франции и Италии. В целом препараты данной группы нетоксичны, у них отсутствует центральное стимулирующее действие, однако эффект исчезает довольно быстро после прекращения введения.

Большой интерес представляет использование субстратов для профилактики и лечения утомления. Разработка подобных средств развивается в нескольких направлениях. Учитывая, что при мышечном или умственном утомлении происходит нарушение цикла уrogenеза с избыточным накоплением аммиака [Benetato G., 1969], целесообразно использовать препараты, содержащие аминокислоты, способные образовывать орнитин и биохимически нейтральную мочевину. Существует ряд препаратов, оказывающих влияние именно по этому принципу и используемых для лечения утомления: анаболизон, акдрин, клеригил, саргенор (аспартат аргинина) и др. Положительным эффектом этих препаратов является также и то, что в результате реакции переаминирования образуются кетокислоты, используемые в цикле Кребса [Cutinelli L. et al., 1970; Molinine J. et al., 1973; Elsair J. et al., 1982].

Другим подходом к активации мышечной работоспособности является поставка дополнительных субстратов окисления в цикле Кребса. В данном случае также могут быть использованы аминокислоты, которые утилизируются в цикле, например глутаминовая кислота, входящая в состав препарата клеригил (ацетилглутамин диметиламиноэтанола), используемого во Франции, или аспарагиновая кислота, входящая в состав препарата панангина.

Панангин, содержащий калия аспарагинат и магния аспарагинат, широко использовался и используется для профилактики и лечения утомления [Ahlborg G. et al., 1968] и показал достаточно высокую эффективность при физической и умственной деятельности [Laborit H. et al., 1973]. Согласно современным представлениям, положительный эффект панангина связан со способностью аспарагиновой кислоты включаться в цикл Кребса на стадии щавелевоуксусной кислоты, при недостатке которой существенно снижается активность цикла Кребса. Наличие в молекуле ионов К и Mg и способность аспарагиновой кислоты переносить эти ионы через мембраны в нервные и мышечные клетки, а также свойство ионов Mg облегчать расщепление комплекса тропонина с ионами Са, что необходимо для начала процесса расслабления, ускоряет восстановление сократимости мышц после нагрузки [Werber A., Murray J., 1973].

Активность цикла Кребса как в период нагрузки, так и в период восстановления может быть существенно увеличена при поставке прямого субстрата окисления — янтарной кислоты. Учитывая особую роль янтарной кислоты и сукцинатдегидрогеназы в обеспечении энергетического гомеостаза клетки, данное направление исследований необходимо считать весьма перспективным, что и было показано в работах по использованию сукцината для оптимизации физической работоспособности и ускорения процессов восстановления [Чаговец Н. Р., 1976] и обобщено в сборниках под редакцией М. Н. Кондрашовой (1975, 1976), суммирующих возможность широкого терапевтического использования сукцината при различных патологических состояниях, характеризующихся нарушением энергетического гомеостаза.

Метаболический эффект, приводящий к повышению работоспособности, достигается и при использовании карнитина ( $\beta$ -гидрокси- $\gamma$ -триметиламино-масляной кислоты) — природной водорастворимой аминокислоты, широко представленной во всех тканях и особенно в мышце и миокарде.

Основные биохимические функции карнитина в настоящее время хорошо известны [Suzuki J. et al., 1981; Avogaro P. et al., 1981] и сводятся к:

1) участию в окислении жирных кислот, в котором карнитин выступает как переносчик «активированных» жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий к месту их  $\beta$ -окисления;

2) буферной роли при образовании ацетилкарнитина и коэнзима из ацетил-коэнзима А с участием карнитин-О-ацетилтрансферазы (К.Ф.2.3.1.7);

3) участию в удалении ацетил-коэнзима А — эфиров жирных кислот из митохондрий скелетных мышц для их дальнейшего окисления в других органах;

4) обеспечению перехода от состояния покоя к активности в скелетных мышцах путем активации пируватдегидрогеназы за счет снижения отношения ацетил-коэнзима А (коэнзима А) [Cartero L. et al., 1981].

Таким образом, карнитин участвует в биохимических реакциях, обеспечивающих начало мышечной деятельности, и, что особенно важно, метаболически обеспечивает ее длительность, поскольку при достаточно длительных смешанных или аэробных нагрузках (см. главу I) в их обеспечении все большую роль начинают играть утилизация жиров и меньше углеводов. У лиц, страдающих отсутствием ферментов обмена карнитина, отмечена довольно быстрая утомляемость даже при выполнении небольших по интенсивности нагрузок [Caroll J. et al., 1980], в случае же голодания или больших физических нагрузок введение карнитина способствует уменьшению ацидоза и кетоза.

Именно эти уникальные биохимические функции карнитина позволили предложить его медицинское применение в качестве средства, ускоряющего обмен жирных кислот при ишемических повреждениях миокарда [Opie L., 1979] и при выполнении интенсивных и длительных физических нагрузок в спортивной и профессиональной деятельности [Воронина Л. Н. и др., 1977]. Поми-

мо субстратов энергетического обмена, рассмотренных выше, целесообразно использование субстратов, участвующих в обеспечении пластических процессов, активированных в период восстановления, а также при адаптации к умственным нагрузкам.

Среди подобных субстратов наиболее полно изучены инозин (рибоксин) — предшественник в цепи синтеза гуаниловых и адениловых нуклеотидов, а также оротовая кислота — предшественник в синтезе пиримидиновых нуклеотидов, необходимых для синтеза ДНК и РНК. Оба эти субстрата предложены в спортивной практике и для совместного применения. Экспериментальные исследования и клинические наблюдения показали целесообразность их применения для профилактики нарушений со стороны миокарда при интенсивных нагрузках и при ишемических повреждениях миокарда [Григорьева М. Б., 1982], а также для закрепления морфологических сдвигов, вызванных тренирующими нагрузками.

В опытах на животных отмечено, однако, и нежелательное побочное действие оротата калия, проявляющееся в избыточном синтезе нейтральных липидов в печени [Feo C., Garçon E., 1973]. Избирательное накопление триглицеридов приводит к значительному снижению фонда НАДФ·H<sub>2</sub> и НАДФ (на 37 и 49% через 5 дней после приема оротата калия в дозе 100 мг), столь необходимых для обеспечения периода восстановления после интенсивных физических нагрузок и значительному (на 50%) снижению содержания адениннуклеотидов в печени.

Целенаправленное усиление белкового синтеза достигается также и при использовании анаболических стероидов, являющихся производными андрогенов. Не вдаваясь специально в описание их механизма действия, которое достаточно полно изложено в ряде обзоров [Узбекова Д. Г., 1974; Willson J., Griffin J., 1980], можно лишь указать, что результаты клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о выраженном влиянии анаболических стероидов на процесс регенерации и увеличение мышечной массы при сочетанном их введении с тренировкой, что является результатом резкой стимуляции белкового синтеза [Чайковский В. С., 1972] и увеличения количества ключевых ферментов, особенно пентозофосфатного шунта [Юдаев Н. А., Покровский А. А., 1966; Северин С. Е., 1969]. Вместе с тем необходимо отметить, что длительное использование анаболических стероидов вызывает ряд побочных действий, из которых наиболее часто отмечается гирсутизм, маскулинизация, повышение количества сывороточных ферментов, ускорение закрытия эпифизальных щелей, холестаз, гепатит, гипогликемия, отложение солей в связочном аппарате и др. Суммируя большое количество работ по использованию анаболических стероидов как средств повышения физической работоспособности, можно прийти к выводу, что применение их с этой целью не оправдано и опасно из-за присущих побочных действий, а на-

чальная стимуляция белкового синтеза, приводящая к некоторому увеличению мышечной массы, не компенсирует постепенно развивающегося побочного действия [Willson J., Griffin J., 1980; Richardson J., Smith S., 1981].

Обеспечение мышечной деятельности, особенно в условиях адаптации к интенсивным мышечным нагрузкам или в период реабилитации, не может быть полным без достаточного обеспечения баланса витаминов. По использованию витаминов для обеспечения энергетических и пластических реакций существует обширная литература, поэтому целесообразно остановиться лишь на рассмотрении тех работ, которые связаны с непосредственным применением витаминов с целью повышения работоспособности. При этом наибольшее внимание было уделено витаминам Е и В<sub>15</sub>. В работах последних лет рассматривается также возможность использования пиридоксина и глиоксилата пиридоксина для повышения работоспособности [Ефремов А. В., Забуркин Е. М., 1972], а также никотинамида (витамин РР) для повышения фонда НАД в тканях [Северин С. Е., Цейтлин А. В., 1967];, особенно в период восстановления после нагрузок.

Клинически и экспериментально доказана способность витамина Е (α-токоферол) повышать физическую выносливость в нормальных условиях и в условиях гипоксии. Эффект проявляется при длительном введении препарата и сохраняется в течение 3 нед после его отмены [Fatsuo N. et al., 1968]. Не исключено, что в механизме стимуляции работоспособности, помимо присущей витамину Е антиоксидантной активности и способности повышать утилизацию кислорода, существенную роль играют электрон- и протонакцепторные свойства витамина Е, что позволяет нормализовать отношение НАД/НАД·Н<sub>2</sub>, которое при гипоксии или длительной работе резко снижает за счет повышения восстановительных форм [Эпштейн М. М., 1968].

Значительное внимание в ряде экспериментальных работ было уделено изучению механизма действия витамина В<sub>15</sub> (пангамовая кислота) на биохимические изменения при выполнении физической нагрузки.

Положительное влияние пангамата при длительном его введении, приводящее к повышению физической выносливости, может быть обусловлено частично его способностью поставлять метильные группы, необходимые для синтеза холинфосфатидов. Увеличение же содержания последних в митохондриальных мембранах способствует меньшему набуханию и дезинтеграции митохондрий при выполнении интенсивной мышечной работы [Лешкевич Л. Г., Чаговец Н. Р., 1971]. Именно при интенсивных нагрузках, сочетающихся со значительной степенью рабочей гипоксии, пангамат оказался наиболее эффективным [Яковлев Н. Н., 1970].

Экспериментальные и клинические наблюдения показали, однако, что эффект пангамата в сущности ограничен периодом введения и после прекращения [Горкин М. Я. и др., 1969], биохимические сдвиги в мышцах животных довольно быстро приходят к исходному уровню.

Таким образом, терапевтическое действие субстратов, витаминов, гормонов и энергодающих соединений определяется особенностями их фармакологического действия, способностью влиять на разные звенья во время утомления и требует для проявления своего действия довольно длительного применения.

Вполне естественно возникает предположение, что конечный эффект — повышение дееспособности — может быть достигнут в более короткие сроки при комбинации этих средств. Действительно, в эксперименте более значительное увеличение длительности плавания мышей был достигнут при одновременном введении глутаминовой и янтарной кислот, витаминов B<sub>5</sub>, B<sub>6</sub> и B<sub>15</sub>, рибоксина, пирацетама и панангина [Каплан Э. Я., Соколов И. К., 1982], а у людей наиболее высокая работоспособность при тяжелых физических нагрузках была отмечена при комбинации панангина и глутаминовой кислоты (30—60 сут) с последовательным подключением анаболических средств (ретаболил, неробол — 14—30 сут) и последующим курсом смеси эфедрина и стрихнина в малых дозах. По мнению авторов этой рецептуры [Шашков В. С., Лакота Н. Г., 1980], подобная комбинация лекарственных средств способна достаточно хорошо и длительно поддерживать высокую работоспособность.

Довольно близкими свойствами на физическую выносливость обладает и группа адаптогенов, к которой относятся дибазол и его аналоги, внедрение которых в практическую медицину связано с исследованием школы Н. В. Лазарева (1958), а также ряд стимуляторов растительного происхождения (женьшень, элеутерококк, золотой корень, левзея, заманиха и др.), особенности действия которых и возможность клинического использования, подробно изложенные в монографиях И. И. Брехмана (1968, 1976), И. В. Дардымова (1976) и А. С. Саратикова (1974), рассмотрены выше.

Проведенные исследования показали, что эффект адаптогенов существенно отличается от действия психостимуляторов и, как нам представляется важным, проявляется на фоне различных повреждающих воздействий, что в принципе применимо и для ликвидации явлений переутомления. Эффект растительных стимуляторов развивается постепенно при длительном их назначении. Необходимо также отметить, что некоторые сапонозиды, в частности содержащиеся в женьшене, очевидно, не являются полностью нетоксичными. В отдельных работах последних лет [Siegel R., 1979; Vaille Ch., 1982] описан синдром абстиненции, возникающий примерно у 10% людей, длительно принимающих настойку женьшеня. Причина этих явлений не совсем ясна, однако, очевидно, что прием адаптогенов растительного происхождения должен находиться также под врачебным контролем.

Поскольку любая мышечная и умственная деятельность осуществляется с помощью нейромедиаторов, то делаются попытки использовать фармакологические средства, активирующие или блокирующие рецепторы исполнительных органов для оптимизации работоспособности, так как эмоциональный компонент, сопровождающий любую физическую нагрузку у человека, особенно в экстремальных условиях, сопровождается значительным выделением катехоламинов.

Фармакологические средства, способные увеличивать выход ацетилхолина из нервных окончаний и, следовательно, стимулировать мышечную активность, ограничены в настоящее время рядом производных пиридина, из которых в медицинскую практику вошли 4-аминопиридин и 3,4-диаминопиридин. Экспериментальное изучение этих препаратов показало, что аминопиридины значительно увеличивают выход ацетилхолина из нервных окончаний за счет блокады К-каналов в мембране и увеличения вхождения ионов Са в пресинаптические окончания [Bowman W., 1982; Löffelholz K., Weide W., 1982]. Препараты используются клинически при ботулизме, для снятия блокады нервно-мышечного проведения от курареподобных средств, при миастениях, однако возможность их применения с целью повышения работоспособности в период реабилитации не совсем ясна. Поиск новых препаратов в этом ряду с меньшей токсичностью и более направленным действием на нервно-мышечный аппарат представляется весьма перспективным.

Блокаторы адренорецепторов, в частности  $\beta$ -рецепторов, относительно недавно стали использоваться в спортивной медицине с целью коррекции избыточных метаболических или сосудистых реакций, возникающих при интенсивных нагрузках. И уже в этих немногочисленных исследованиях стало ясно, что использование  $\beta$ -блокаторов, особенно у лиц, хронически их принимающих с лечебной целью, может привести к серьезному нарушению работоспособности в результате блокады метаболических реакций, обеспечивающих мышечную деятельность, при которых  $\beta$ -блокаторы снижают адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы [Foldinging H. et al., 1980] и общую работоспособность на 15—20% [Lehmann et al., 1982]. Их ограничение необходимо и при выполнении работы в условиях, требующих дополнительной мобилизации энергии (например, гипотермия или гипоксические условия) [Holm G. et al., 1981].

Необходимо подчеркнуть, что использование  $\beta$ -блокаторов возможно для повышения прецизионной мышечной деятельности и вряд ли приемлемо при повторяющихся нагрузках, предъявляющих высокие требования к координации процессов адаптации на физиологическом и биохимическом уровнях.

### Актопротекторы

Актопротекторы — это новый класс стимуляторов работоспособности, который мы пока условно выделяем на основании экспериментальных и первичных клинических данных [Бобков Ю. Г. и др., 1972; Бобков Ю. Г., Смирнов А. В., 1975; Бобков Ю. Г., Виноградов В. М., 1982].

Теоретической предпосылкой для разработки данной группы соединений послужили приведенные в главе I данные о развитии гипоксии при выполнении интенсивных физических нагрузок. Фактор гипоксии имеет существенное значение в генезе



утомления при тяжелой физической работе, что сопровождается избыточным накоплением лактата, а также и рядом других взаимосвязанных биохимических и патофизиологических изменений и, следовательно, ограничивает работоспособность организма в целом [Вайнштейн Х. И., 1967; Grandjean A., 1968]. Естественно, что при поиске подобных препаратов мы обратились в первую очередь к химическим соединениям, которые обладают антигипоксической активностью. Среди подобных соединений наше внимание привлекли циклические и ациклические производные гуанилтиомочевины (в частности, гутимин<sup>1</sup>, разрешенный для медицинского применения в качестве антигипоксического средства), а также алкильные производные 2-меркаптобензимидазола.

Последняя группа соединений была избрана на основании приведенных выше данных о способности дибазола ускорять восстановление после разных повреждающих воздействий, а также имеющихся в литературе сведений [Морозова В. А., 1952] о связи биоактивности дибазола с его влиянием на ферментные системы, контролирующие перенос ионов Са в мышце (ключевой момент в акте сокращения-расслабления), возросшего интереса к производным меркаптобензимидазола и поиска среди них соединений с различной биологической активностью [Дадали В. А. и др., 1981; Комиссаров М. В. и др., 1982; Lafon V., 1973].

С учетом приведенных выше данных о роли субстратов цикла Кребса в обеспечении мышечной активности были синтезированы производные гутимина с кислотами цикла Кребса, позволившие оценить вклад кислотной части молекулы в биологический эффект. Характеризуя группу в целом (не касаясь особенностей действия препаратов на физическую работоспособность, что составит предмет дальнейшего изложения), можно выделить специфические, фармакологические особенности данных препаратов, отличающие их от всех рассмотренных выше средств.

1. Отличительной особенностью данной группы соединений является способность повышать резистентность организма к острому кислородному голоданию. Этот эффект проявляется на животных [Пастушенков А. В., Александрова А. Е., 1972; Виноградов В. М. и др., 1973] в условиях барокамерной гипоксии, на изолированных органах [Танцюра П. С., 1973] и плодах животных в условиях циркуляторной гипоксии [Цвелев Ю. В., 1972].

2. При введении препаратов в эффективных дозах отмечено снижение потребления  $O_2$  и температуры тела животных, при добавлении гутимина к гомогенату мозга снижается скорость окисления всех субстратов, кроме сукцината, но одновременно увеличивается коэффициент Р/О, что свидетельствует о повышении сопряжения окисления и фосфорилирования [Виноградов В. М., Урюнов О. Ю., 1972], предупреждается снижение фонда аденин-нуклеотидов в печени при облучении [Бобков Ю. Г., Дергачев Э. Ф., 1973].

3. Препараты не нарушают функций сердечно-сосудистой системы и

---

<sup>1</sup> Синтез гутимина и его аналогов, производных 2-меркаптобензимидазола, циклических производных тиомочевины, а также ресинтез психоэнергизаторов были выполнены канд. хим. наук Ф. Ю. Рачинским, канд. хим. наук А. Б. Томчиным и д-ром хим. наук М. О. Лозинским. Авторы монографии приносят глубокую благодарность соратникам-химикам, без помощи которых была бы невозможна разработка данного направления.

внешнего дыхания, существенно ускоряют обучение и консолидацию навыка у животных [Виноградов В. М., Гречко А. Г., 1982а, б], что способствует лучшему формированию следа долговременной памяти и значительно превышает в этом отношении психостимуляторы и пирacetам.

4. Повышают резистентность к воздействию высоких температур [Пастушенков А. В. и др., 1972], снижают истощение катехоламинов в органах при выполнении кратковременных физических нагрузок в условиях высокой температуры [Бобков Ю. Г. и др., 1981], а также при выполнении истощающих физических нагрузок [Бобков Ю. Г. и др., 1970].

5. Обладают определенным тропизмом к митохондриальному аппарату клетки, поскольку гутимин, меченный по сере, накапливается через 1 ч после парентерального введения преимущественно в митохондриях, а через 2—3 ч переходит в него и из цитозоля [Басиева Т. С., 1974].

6. Проведенные клинические испытания гутимина, первого отечественного антигипоксического средства [Виноградов В. М., 1973], показали его эффективность при ситуациях, в которых фактор гипоксии играет существенную роль: стимуляция сократительной деятельности матки в родах, стимуляции моторики кишечника при перитонитах, ускорение процессов реабилитации при травматическом шоке и кровопотерях. Как показывает опыт использования гутимина на людях, повышение физической работоспособности у альпинистов на высоте 4000 м может достигать 50—100% [Бобков Ю. Г. и др., 1971]. Интересным и новым аспектом применения актопротекторов является их использование для профилактики укачивания и сохранения умственной деятельности у людей при вестибулярных раздражениях [Плепис О. Я. и др., 1982].

7. В отличие от психостимуляторов препараты из группы актопротекторов малотоксичны, величина их ЛД<sub>50</sub> превышает 1,5—2 г при любом способе введения, а действующие дозы составляют  $\frac{1}{20}$ — $\frac{1}{50}$  от ЛД<sub>50</sub>.

Таким образом, приведенные данные по фармакологии актопротекторов позволили нам предположить возможность их использования для повышения физической работоспособности в нормальных и осложненных условиях, что и явилось предметом настоящего исследования.

Для сопоставления изучалось влияние фенамина и ряда ресинтезированных психостимуляторов. Во время исследования оценивалось их влияние на физиологические показатели работоспособности (скорость и длительность плавания, длительность бега на тротуаре), метаболические (биохимические) сдвиги при выполнении стандартных нагрузок, а также показатели скорости биохимического восстановления после максимальных нагрузок.

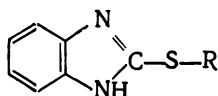



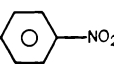
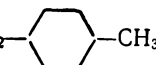
### **Скрининг-оценка влияния фармакологических средств на физическую нагрузку в нормальных и гипоксических условиях**

При первичной оценке влияния препаратов на физическую нагрузку и выборе оптимальных соединений мы исходили из ряда соображений, которые легли в основу первичного отбора. Препарат должен: 1) существенно повышать длительность выполнения нагрузок, 2) замедлять скорость развития утомления, 3) повышать физическую выносливость в осложненных условиях, 4) ускорять восстановление после истощающих физических нагрузок (данный аспект более подробно рассмотрен в главе IV). Опыты на мышах (скорость и длительность плавания) и

Таблица 7

Сравнительная активность обследованных соединений по скрининг-методикам

Соединение	Доза, ммоль/кг	Скорость плавления			Длительность плавления		
		уравнение регрессии	фак- тор Фи- шера	P	мин	% к контро- лю	P
Ряд гутимины (гуанилтиномочевина)					$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \diagup \\ \text{H}_2\text{N} \end{array} \text{C} = \text{NH} - \text{C} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{NH}_2 \\ \diagdown \\ \text{SH} \end{array}$		
Гутимины основа- ние	38	$y = 109 + 2x$	4,7	—	$54,6 \pm 1,8$	27	*
	76	$y = 82,6 + 2,4x$	4,5	—	$59,5 \pm 2,6$	35	*
	152	$y = 80,7 + 1,9x$	10,8	—	$61,2 \pm 4,6$	52	*
	304	$y = 98,3 + 1,1x$	12,4	*	Контроль — $40,8 \pm 1,2$		
Гутимины пируват (ГП)	38	$y = 129,4 + 0,4x$	22,4	**	$199 \pm 2,1$	370	**
	76	$y = 172,4 + 0,9x$	18,6	**	$157 \pm 4,6$	274	
	152	$y = 76,6 + 0,4x$	42,8	**	$92,6 \pm 4,1$	122	**
	304	$y = 89,4 + 0,6x$	21,2	**	Контроль — $41,7 \pm 2,6$		
Гутимины оксало- ацетат (ГОА)	38	$y = 125,7 + 1,6x$	6,8	*	По данной методике не исследовался То же		
	76	$y = 59,7 + 2,4x$	4,2	—			
	152	$y = 131,2 + 3,2x$	2,4	—			
	304	$y = 133,4 + 3,2x$	3,5	—			
Гутимины цитрат (ГЦ)	38	$y = 120,6 + 1,4x$	3,4	—			
	76	$y = 139,2 + 0,6x$	6,5	*			
	152	$y = 25,4 + 2,2x$	2,1	—			
	304	$y = 80,4 + 1,6x$	5,8	—			
Гутимины цисако- нитат (ГЦА)	38	$y = 89,4 + 0,38x$	19,2	**	$24,6 \pm 2,8$	145	*
	76	$y = 69,2 + 1,7x$	5,8	—	$32,4 \pm 1,7$	196	*
	152	$y = 85,8 + 1,2x$	7,2	—	$39,4 \pm 2,7$	148	
					Контроль — $16,5 \pm 2,3$		
Гутимины кетоглу- тарат (ГКГ)	38	$y = 89,4 + 0,7x$	14,8	**	$120 \pm 2,1$	480	**
	76	$y = 91,6 + 0,4x$	19,8	**	$68,5 \pm 4,6$	220	**
	152	$y = 75,4 + 1,6x$	2,4	—	$73,2 \pm 5,6$	245	**
	304	$y = 55,6 + 1,5x$	2,6	—	Контроль — $21,7 \pm 4,2$		
Гутимины сукци- нат (ГС)	38	$y = 106 + 1,6x$	6,4	*	$31,2 \pm 1,8$	210	*
	76	$y = 79,2 + 1,3x$	7,8	*	$18,6 \pm 1,8$	125	—
	152	$y = 137 + 0,8x$	8,2	*	$18,0 \pm 2,7$	120	—
	304	$y = 85,4 + 0,6x$	9,7	*	Контроль — $14,8 \pm 2,7$		
Гутимины фумарат (ГФ)	38	$y = 44,2 + 0,48x$	17,92	*	$38,4 \pm 2,5$	94	—
	76	$y = 102,0 + 0,36x$	21,19	**	$34,2 \pm 4,8$	84	—
	152	$y = 147 + 0,63x$	9,2	*	$26,8 \pm 1,4$	63	
	304	$y = 100,4 + 1,6x$	2,0	—	Контроль — $40,8 \pm 2,6$		
Гутимины малат (ГМ)	38	$y = 81,2 + 0,3x$	8,2	*	$21,8 \pm 2,7$	70	—
	76	$y = 99,2 + 0,7x$	10,4	*	$29,4 \pm 1,7$	94	—
	152	$y = 84,0 + 0,44x$	8,4	*	$18,4 \pm 4,6$	59	—
	304	$y = 64,4 + 1,6x$	2,1	—	Контроль — $31,2 \pm 3,6$		
Гутимины ацетат (ГАЦ)	38	$y = 100,1 + 0,5x$	2,4	—	$26,4 \pm 1,8$	104	—
	76	$y = 177,3 + 0,48x$	4,2	—	$16,4 \pm 1,7$	65	—
	152	$y = 122,4 + 0,14x$	21,4	**	$24,4 \pm 4,8$	97	—
	304	$y = 83,2 + 0,2x$	18,6	**	Контроль — $25,3 \pm 5,1$		
Гутимины глютами- нат (ГГЛ)	38	$y = 170,4 + 1,8x$	4,2	—	$27,2 \pm 3,4$	108	—
	76	$y = 153,8 + 0,7x$	3,8	—	$29,4 \pm 4,2$	118	—
	152	$y = 87,3 + 1,4x$	2,1	—	$36,2 \pm 1,4$	143	*
	304	$y = 64,5 + 1,1x$	2,4	—	Контроль — $25,3 \pm 5,1$		

Соединение	Доза, мг/кг	Скорость плавления			Длительность плавления			
		уравнение регрессии	фак- тор Фише- ра	P	мин	% к контро- лю	P	
Гутими́на аспара- гинат (ГАСп)	38	$y=44,2+1,5x$	5,7	*	По данной методике не исследовался			
	76	$y=54,1+1,7x$	4,2	—				
	152	$y=53,8+1,7x$	3,9	—				
	304	$y=58,4+0,7x$	7,2	*				
Производные 2-мер- каптобензимидазола								
R—H	38	$y=49,4+2,6x$	3,4	—	По данной методике не исследовался			
	76	$y=62,6+2,4x$	1,5	—				
	152	$y=89,8+2,2x$	1,62	—				
	304	$y=120,6+3,4x$	1,4	—				
—CH <sub>3</sub>	38	$y=63,2+3,3x$	2,1	—	То же			
	76	$y=34,8+2,2x$	1,5	—				
	152	$y=16,4+3,1x$	1,2	—				
	304	$y=62,4+1,5x$	34,2	**				
—C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	38	$y=68,2+0,9x$	22,8	**	17,6±1,4	152	*	
	76	$y=101+0,9x$	28,4	**	18,4±2,1	161	*	
	152	$y=87,5+0,8x$	32,8	**	22,8±3,1	196	**	
	304	$y=62,4+1,5x$	34,2	**	Контроль — 11,6±2,1			
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>	38	$y=118+1,1x$	30,2	**	По данной методике не исследовался			
	76	$y=86,4+0,9x$	21,5	**				
	152	$y=87,4+1,04x$	24,3	**				
	304	$y=75,4+1,1x$	20,5	**				
—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> =CH <sub>2</sub>	38	$y=103,4+1,1x$	12,8	**	То же			
	76	$y=101+0,66x$	64,8	**				
	152	$y=76+0,6x$	82,4	**				
	304	$y=80,4+1,08x$	19,8	**				
—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —OH	38	$y=98,8+1,2x$	11,2	**	> >			
	76	$y=79,4+3,1x$	4,2	—				
	152	$y=43,2+2,3x$	1,4	—				
	304	$y=80,6+1,4x$	5,2	—				
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N 	38	$y=93,1+0,9x$	52	**	> >			
	76	$y=100+0,5x$	85	**				
При введении больших доз наблюдалась ги- бель животных с резкими судорогами.								
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N 	38	$y=127+0,5x$	24,6	**	По данной методике не исследовался			
	76	$y=78,1+1,1x$	52,8	**				
	152	$y=107+0,5x$	50,1	**				
	304	$y=115+1,06x$	10,8	*				
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> — 	38	$y=96,2+1,2x$	10,4	*	27,4±1,7	116	—	
	76	$y=72,5+1,4x$	12,6	*	36,2±2,5	152	*	
	152	$y=102+1,8x$	9,2	*	34,4±4,1	146	—	
	304	$y=114+2,5x$	4,1	—	Контроль — 23,6±1,9			
—CH <sub>2</sub> —  —NO <sub>2</sub>	38	$y=154+0,44x$	4,8	—	30,6±1,4	124	—	
	76	$y=129+0,35x$	5,6	—	29,6±2,5	118	—	
	152	$y=105+0,65x$	5,2	—	33,8±1,4	142	*	
	304	$y=34+0,8x$	2,1	—	Контроль — 23,8±4,5			
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —  —CH <sub>3</sub>	38	$y=84+0,5x$	4,2	—	28,6±1,7	121	—	
	76	$y=75+0,7x$	3,8	—	30,8±2,5	131	—	
	152	$y=117+0,3x$	7,8	*	26,4±2,8	108	—	
	304	$y=181+0,1x$	9,2	*	Контроль — 23,6±2,4			

Соединение	Доза, мкмоль/кг	Скорость плавания			Длительность плавания		
		уравнение регрессии	фак- тор Фише- ра	Р	мин	% к контро- лю	Р
Актебрал	38	$y = 45,4 + 3,1x$	1,8	—	$36,2 \pm 2,4$	221	**
	76	$y = 10,2 + 2,5x$	2,4	—	$23,6 \pm 1,9$	140	*
	152	$y = 79,4 + 1,6x$	3,7	—	$28,4 \pm 1,8$	165	
	304	$y = 28,7 + 2,56x$	2,1	—	Контроль $17,8 \pm 2,9$		
Мефексамид	38	$y = 70,8 + 1,8x$	9,28	*	$19,2 \pm 2,6$	92	—
	76	$y = 28,7 + 3,9x$	2,5	—	$22,2 \pm 2,6$	122	—
	152	$y = 57,6 + 2,2x$	6,2	—	$19,8 \pm 4,1$	98	—
	304	$y = 107,6 + 3,2x$	2,4	—	Контроль — $20,1 \pm 4,8$		
Центрофеноксин (ацефен, лю- цидрил)	38	$y = 110 + 2,1x$	4,2	—	По данной методике не исследовался		
	76	$y = 34,6 + 3,2x$	3,8	—			
	152	$y = 58,4 + 4,0x$	3,7	—			
	304	$y = 148 + 3,5x$	2,14	—			
Эуклидан	38	$y = 80,4 + 1,0x$	2,11	—	По данной методике не исследовался		
	76	$y = 84,2 + 1,3x$	4,8	—			
	152	$y = 80,6 + 0,5x$	9,6	*			
	304	$y = 105 + 0,34x$	24,1	**			
Панклар	38	$y = 93,6 + 0,9x$	6,4	*	$28,8 \pm 1,6$	108	—
	76	$y = 103,8 + 0,8x$	9,05	*	$28,6 \pm 2,4$	107	—
	152	$y = 57,6 + 1,4x$	7,2	*	$27,2 \pm 3,4$	102	—
	304	$y = 83,4 + 1,5x$	1,9	—	Контроль — $26,6 \pm 4,5$		
Фенамин, мг/кг	2	$y = 89,4 + 0,6x$	19,2	**	$48,6 \pm 0,4$	152	**
	4	$y = 96,6 + 0,4x$	23,4	**	$52,4 \pm 1,6$	180	**
	8	$y = 104 + 2,8x$	2,8	—	$58,6 \pm 2,4$	200	**
	16	$y = 152 + 3,4x$	1,7	—	$20,4 \pm 1,7$	5,6	—
					Контроль — $19,4 \pm 2,7$		

Примечание. В данной и последующих таблицах достоверность различий между контролем и опытом на 95% уровне обозначена знаком \*; на 99% уровне — знаком \*\*. Знак минус (—) означает недостоверность различий с контролем.

крысах (бег на третбане) выполнялись по методикам, изложенным в главе II.

В качестве препарата сравнения был использован фенамина сульфат, который вводили мышам в дозах 2, 4, 8 и 16 мг/кг, крысам в дозе 6 мг/кг подкожно, а также гутимин (молекулярная масса основания равна 118) в дозах 10, 20, 40 и 80 мг/кг, что составляло 38, 76, 152 и 304 мкмоль/кг. Все препараты мышам вводили за 1 ч до тестирования в дозах, эквивалентных указанным дозам гутимина. Крысам, за исключением специальных серий опытов, препараты вводили также за 1 ч до тестирования, в большинстве опытов парентерально, в части опытов — через рот. Интервал в 1 ч между введением и тестированием был избран на основании имеющихся данных о максимальном снижении температуры тела и потребления  $O_2$  именно к этому сроку после введения гутимина.

Таблица 8

Сравнительная характеристика активности некоторых препаратов по влиянию на длительность бега крыс в третбане при нормальном давлении (в группе по 8—10 крыс)

Шифр	Доза, мг/кг	Длительность бега, мин	Изменение, % к контролю	P
ГП	Контроль	21,5±2,4	—	—
»	25	32,5±1,8	+51,2	**
ГЦ	Контроль	21,6±1,4	—	—
»	25	13,5±0,6	-41	*
»	50	10,1±0,8	-64	**
ГЦА	Контроль	14,8±0,4	—	—
»	25	18,3±1,4	+23	—
»	50	12,5±0,6	-16	—
ГКГ	Контроль	14,8±0,4	—	—
»	25	18,7±1,2	+26	*
»	50	11,3±0,9	-24	*
ГС	Контроль	14,8±0,4	—	—
»	25	26,3±1,3	+77	**
»	50	10,8±0,4	-28	*
ГФ	Контроль	22,6±1,4	—	—
»	25	21,3±0,4	-4	—
»	50	10,3±0,6	-55	**
ГМ	Контроль	22,6±1,4	—	—
»	25	18,8±0,7	-17	—
»	50	13,8±0,4	-39	*
ГГ	Контроль	21,5±2,4	—	—
»	25	35,6±1,6	+65	**
P-148	Контроль	18,2±2,4	—	—
»	25	42,4±1,2	+132	**
»	50	36,7±1,8	+101	**
Тонибрал	Контроль	13,2±2,4	—	—
»	20	31,2±2,1	+136	**
»	80	22,4±1,6	+70	**
Фенамина сульфат	Контроль	21,2±1,6	—	—
	3,75	66,4±1,8	+212	**
	6,0	72,4±1,6	+230	**
	8,0	14,2±2,7	—	—
	10	5,8±2,7	—	—

Условные обозначения те же, что в табл. 7.

Статистическую обработку результатов производили по приведенному в главе II методу, а также с использованием критерия Стьюдента и Вилкоксона-Манна-Уитни.

Результаты опытов приведены в табл. 7. Наиболее эффективные препараты, отобранные на этапе скрининга на мышах, были исследованы в опытах на крысах при нормальном (табл. 8) и пониженном барометрическом давлении (табл. 9), а также на фоне циркуляторной гипоксии, создаваемой путем введения нитрита натрия (табл. 10).

Результаты опытов, приведенные в табл. 7 и 8, позволили нам отобрать препараты, целесообразные для дальнейшего бо-

Таблица 9

Влияние исследуемых препаратов на физическую работоспособность крыс на «высоте» 4 и 6 км (верхние и нижние цифры соответственно)

Препарат	Доза, мг/кг	Количество животных в группе	Время пробега животных, мин		Изменение работоспособности, % по отношению к контролю
			контрольных	подопытных	
<b>Р-148</b>	50	14	17,0±1,02	28,4±1,87	+67**
		12	8,8±0,73	17,6±1,08	+100**
Гутимина сукцинат	12,5	14	15,4±0,85	23,2±1,26	+51**
		10	9,1±0,55	17,8±1,22	+96**
Гутимина малат	25	10	16,5±1,12	22,4±1,63	+36**
			7,0±0,43	9,9±0,66	+42**
Гутимина пируват	25	10	16,5±1,12	21,1±1,35	+22**
			5,5±0,34	6,9±0,47	+25*
Гутимина цитрат	50	10	17,8±1,46	24,5±1,98	+38*
			7,2±0,5	8,1±0,7	+13
Гутимина кетоглутарат	25	10	18,2±1,2	17,1±1,4	-6
		8	7,8±0,49	8,6±0,68	+10
Гутимина цисаконитат	25	8	15,6±1,1	18,0±1,45	+15
			7,8±0,49	9,4±0,73	+21
Гутимина оксалоацетат	25	8	19,2±1,64	15,9±1,18	-17
			9,3±0,85	7,9±0,69	-14
Гутимина фумарат	25	8	15,6±1,1	13,7±1,24	-12
			9,3±0,85	9,1±1,06	-2
Гутимина основание	40	8	19,2±1,64	24,6±1,9	+28*
		10	9,1±0,73	12,05±0,9	+2
Фенамин	6	16	14,8±1,04	18,6±1,7	+26
		12	7,5±0,62	8,3±0,78	+10
Панклар	200	10	17,6±1,28	24,3±1,93	+38*
		8	7,0±0,43	7,25±0,6	+4
Мефексамид	25	10	17,6±1,28	21,8±1,69	+24*
		8	7,5±0,62	8,95±0,92	+19

Примечание. Различия с контрольными показателями достоверны: \* при  $p < 0,05$ , \*\* при  $p < 0,01$ .

более подробного изучения. Таковыми оказались некоторые соли гутимина с органическими кислотами цикла Кребса, при тестировании которых исследовалась роль кислотной части молекулы, а также ряд производных 2-меркаптобензимидазола с этильным, алкильным или этилморфолиновым замещением. Последний препарат нам показался более эффективным, поскольку он был достаточно активен в тесте скорости плавания, существенно повышал работоспособность крыс в условиях барокамерной и гемической гипоксии, но в отличие от других аналогов он достаточно хорошо растворим в воде и был менее токсичен. В дальнейшем изложении он обозначен под шифром Р-148. Было изучено и влияние ряда психоэнергизаторов и их производных (панклар, мефексамид, тонибрал), которые в тестах скрининга также показали достаточно высокую активность.

Таблица 10

Влияние исследуемых препаратов на физическую работоспособность крыс в условиях гемической гипоксии

Препарат	Доза, мг/кг	Число животных в группе	Время пробега животных, мин		Изменение работоспособности в % по отношению к контролю
			контрольных	подопытных	
Р-148	50	12	33,2±2,0	47,4±3,1	+42**
Гутимина сукцинат	12,5	10	35,6±2,6	44,8±2,9	+26*
Гутимина малат	25	10	29,5±1,9	31,0±2,3	+5
Гутимина пируват	25	10	31,1±3,4	33,9±3,7	+9
Гутимина цитрат	50	8	32,6±2,75	31,6±3,12	-3
Гутимина цисаконитат	25	8	30,8±2,7	26,2±2,4	-15
Гутимина кетоглутарат	25	8	40,0±3,5	49,5±3,8	+25
Гутимина оксалоацетат	25	8	29,5±1,9	30,0±3,2	+2
Гутимина фумарат	25	8	26,3±2,1	25,5±2,46	-6
Гутимина основание	40	10	31,1±2,2	34,8±2,75	+12
Фенамин	6	12	35,0±2,4	46,5±4,1	+33*
Панклар	200	8	33,6±2,8	38,2±3,0	+13
Мефесамид	25	8	33,6±2,8	35,6±3,2	+6

Примечание. Различия с контрольными показателями достоверны: \* при  $p < 0,05$ , \*\* при  $p < 0,01$ .

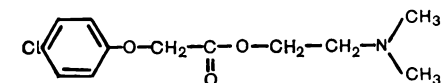
В отдельной серии опытов была сделана попытка оценить работоспособность крыс на третбане при различном интервале времени между введением препарата и предъявлением нагрузки. Эти опыты были выполнены на крысах, у которых вначале была установлена максимальная длительность бега, а через неделю на фоне введения препаратов (сукцинат гутимина и Р-148) животные выполняли нагрузку до отказа с разными интервалами времени между введением и работой. Результаты опытов приведены на рис. 5, на котором видно, что оба препарата имеют несколько временных интервалов, в которых проявляется их стимулирующий эффект (2, 24 и 48 ч для Р-148; 4 и 24 ч для гутимин сукцината). В аналогичных опытах, выполненных с фенамином, максимальный прирост работоспособности (до 250% по отношению к контролю) отмечался через 1 ч после его введения в дозах 3,75 и 6 мг/кг (см. табл. 8), а в более отдаленные сроки не проявляется. Учитывая необходимость сопоставления с фенамином для сравнения в большинстве серий опытов препараты также вводили за 1 ч до нагрузки.

Приведенные экспериментальные данные позволяют сделать следующие выводы.

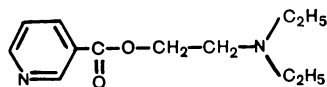
1. В ряду производных гутимина с органическими кислотами цикла Кребса, а также среди производных 2-меркаптобензимидазола выявлены препараты, не уступающие фенамину по влиянию на скорость и длительность плавания мышей. При этом увеличение дозы у некоторых препаратов не приводит к явлению



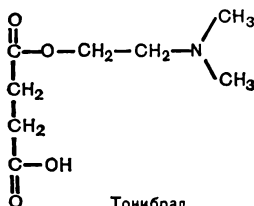
ям стереотипии и нарушению работоспособности, что характерно для более высоких доз фенамина (8 и 16 мг/кг).



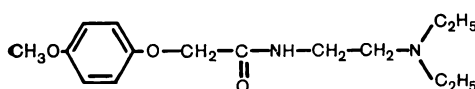
Ацефен  
(Centrofenoxine)



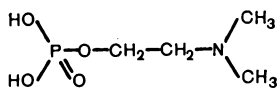
Эуклидан  
(Eyclidane)



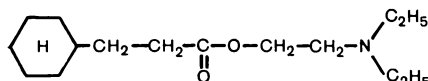
Тонибрал  
(Tonibral)



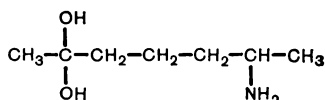
Мефенсамид  
(Mefexamide)



Панклар  
(Pancclar)



Актебрал  
(Actebral)



Гептаминол  
(Heptaminol)

2. В тесте длительности бега крыс (см. табл. 8) обследуемые препараты отчетливо уступают фенамину, однако наличие отставленного эффекта у Р-148 и гутимина сукцината (рис. 5), отчетливое повышение их эффективности при выполнении нагрузок в гипоксических условиях (табл. 9) и снижение в аналогичных условиях эффекта фенамина позволяет предполагать наличие у подобных препаратов принципиально иного механизма стимуляции работоспособности по сравнению с фенамином, у которого эффект проявляется сразу или в ранние сроки после введения.

3. Соли гутимина, кислотная часть которых тем или иным образом ингибирует гликолиз (в качестве тканевого интермедната), оказываются наиболее эффективными в отношении повышения работоспособности в гипоксических условиях (особенно в условиях барокамеры) — гутамин цитрат, гутимина малат, гутамин сукцинат и гутамин пируват (см. табл. 9). Таким

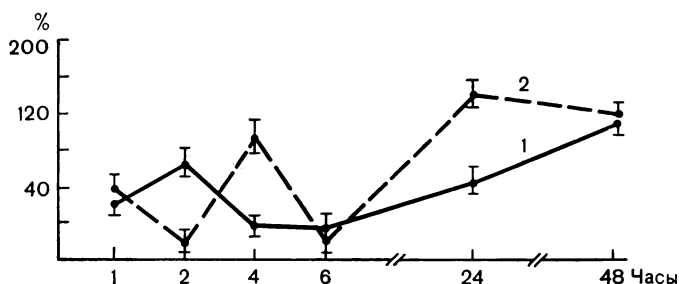


Рис. 5. Определение оптимального интервала времени для повышения работоспособности на фоне Р-148 и сукцината гутимины, по оси ординат — длительность бега в процентах по отношению к исходной данной группы крыс, по оси абсцисс — интервал между введением препарата и выполнением нагрузки на третбане до отказа.  
1 — Р-148; 2 — сукцинат гутимины.

образом подтверждена важная роль субстратов для стимуляции работоспособности. Достаточно эффективным в условиях гипоксии оказался и препарат (Р-148), имеющий в основе бензимидазольное кольцо.

Результаты приведенных серий опытов заставляют поставить вопрос о необходимости изучения биохимических сдвигов в органах при выполнении нагрузок на фоне препаратов, так как в конечном итоге именно изменение энергетического потенциала определяет работоспособность и может объяснить особенности действия фармакологических соединений. Наиболее вероятно, что влияние препаратов на биохимические показатели при выполнении нагрузки может проявиться именно при выполнении стандартной работы, так как работа до утомления нивелирует все особенности в действии препаратов на метаболизм.

В то же время увеличение длительности работы на фоне препаратов, особенно в условиях гипоксии, предполагает улучшение утилизации метаболических продуктов, образующихся при выполнении мышечной работы, и ставит вопрос о целесообразности их использования для ускорения восстановления работоспособности после истощающих мышечных нагрузок.

#### Сопоставление влияния психоэнергизаторов и актопротекторов на биохимические изменения при выполнении стандартных нагрузок

Опыты настоящей серии были поставлены на крысах, которые выполняли динамическую нагрузку на третбане при скорости движения ленты 42 м/мин. Мощность нагрузки была рассчитана на основе анализа длительности работы большей выборки контрольных животных. В нормальных условиях объем выполняемой работы составлял 216 кГм, в условиях барокамеры скорость движения ленты третбана была снижена до 35 м/мин и объем работы составлял 98 и 54 кГм на «высотах» 4 и 6 км со-

ответственно (во всех сериях опытов данный объем работы составил 70—80% от предельного и рассматривался как стандартный). В части опытов анализировались биохимические сдвиги в крови и органах крыс при гемической гипоксии на фоне предварительного введения нитрита натрия в указанной выше дозе (см. главу II).

При анализе биохимических сдвигов было исследовано содержание в крови лактата, пирувата, глюкозы, неорганического фосфора по общепринятым методикам после добавления к крови 6%  $\text{HClO}_4$  в замороженных тканях печени, миокарда, мышцы изучали содержание креатина и креатин-фосфата [Eppog A., Rosenberg H., 1952], гликогена [Lo S. et al., 1970]; с помощью энзиматических методик определяли содержание Г-6-Ф дигидроксиацетонофосфата,  $\alpha$ -глицерофосфата, фосфоенолпирувата (ФЕП),  $\alpha$ -кетоглутарата, малата, АГТ, АМФ, лактата и пирувата. Активность дегидрогеназ цикла Кребса в органах определяли по методу Нордмана в модификации Ф. Е. Путилиной и Н. Д. Ещенко (1970). Активность АсАТ и АлАТ определяли наборами фирмы «Берингер». Для крови вычисляли отношение глюкоза — лактат, избыточный лактат по формуле W. Huckabee (1958) и отношение НАД/НАД·Н<sub>2</sub>, что позволяло судить о степени анаэробноза при выполнении нагрузки; для расчета НАД/НАД·Н<sub>2</sub> из величин лактата и пирувата в крови и тканях константу равновесия для ЛДГ-реакции принимали равной  $1,11 \cdot 10^{-4}$  [Прохорова М. И., 1982; Veech R. et al., 1979]. Из содержания адениннуклеотидов и неорганического фосфора рассчитывали величину фосфатного потенциала  $(\Phi\text{П}) = \frac{[\text{АТФ}]}{[\text{АДФ}][\text{Ф}_\text{н}]}$ , в котором содержание  $\Phi_\text{н}$  принималось равным 60% от определяемого [Скулачев В. П., 1972] и энергетического заряда ( $\Sigma\text{З}$ ) —  $(\text{АТФ} + 0,5 \text{ АДФ}) / (\text{сумма адениннуклеотидов. } \Sigma\text{АН})$  [Atkinson D., 1968].

Препараты вводили за 1 ч до выполнения нагрузки, результаты сравнивали с интактными и контрольными животными, выполнившими аналогичный объем работы в день опыта.

Были выполнены следующие серии опытов.

1. Анализ содержания биохимических субстратов сразу после завершения стандартной нагрузки на фоне препаратов в нормальных и гипоксических условиях.

2. Влияние препаратов на содержание энергетических субстратов без выполнения физической нагрузки.

### Стандартная нагрузка и биохимические изменения в крови и органах

Результаты опытов приведены в табл. 11 и на рис. 6. Как следует из этих данных, стандартная нагрузка на уровне 216 кГм приводит к значительному росту лактата и пирувата в сыворотке крови, к существенному снижению отношений НАД/НАД·Н и Г/Л (глюкоза-лактат). Влияние препаратов сказывается разнопланово — на фоне психоэнергизаторов и актопротекторов величины отношений НАД/НАД·Н и Г/Л существенно выше, что позволяет говорить о меньшей степени анаэробноза. В случае фенамина оба показателя существенно ниже, чем в контроле, что свидетельствует о значительном истощении углеводных резервов при выполнении стандартной нагрузки.

Таблица 11

Содержание метаболитов в крови крыс (ммоль/л) после завершения стандартной нагрузки (216 кГм) на фоне предварительного введения препаратов

Группа животных и дозы препарата, мг/кг	$\Phi_H$	Пируват	Лактат	Глюкоза	Разница в избыточном лактате (ммоль/л) к контролю	Отношение НАД/НАД·Н по ЛДГ	Глюкоза/лактат
Интактные	0,75	0,060	1,52	5,61	—	362	3,68
Контроль	1,34 <sup>1</sup>	0,210 <sup>1</sup>	1,96 <sup>1</sup>	6,29 <sup>1</sup>	—	205	1,29
P-148(25)	1,22 <sup>1</sup>	0,140 <sup>1,2</sup>	1,64 <sup>1,2</sup>	6,80 <sup>1</sup>	-1,44	310	4,15
Контроль	1,6 <sup>1</sup>	0,190 <sup>1</sup>	6,71 <sup>1</sup>	4,95	—	267	0,74
P-148(50)	1,9 <sup>1</sup>	0,170 <sup>1</sup>	4,55 <sup>1,2</sup>	6,72 <sup>1,2</sup>	-1,66	360	1,47
Контроль	2,1 <sup>1</sup>	0,230 <sup>1</sup>	6,65 <sup>1</sup>	4,60	—	327	0,69
Панклар (200)	1,79 <sup>1</sup>	0,210 <sup>1</sup>	4,04 <sup>1,2</sup>	6,60 <sup>1,2</sup>	-2,30	440	1,64
Контроль	2,72 <sup>1</sup>	0,240 <sup>1</sup>	4,03 <sup>1</sup>	3,98 <sup>1</sup>	—	327	0,98
Эуклидан (80)	2,02 <sup>1,2</sup>	0,230 <sup>1</sup>	2,78 <sup>1,2</sup>	3,38 <sup>1</sup>	-1,01	367	1,86
Контроль	0,83	0,200 <sup>1</sup>	8,24 <sup>1</sup>	6,24 <sup>1</sup>	—	210	0,76
Гутимин (20)	0,94	0,170 <sup>1,2</sup>	4,23 <sup>1,2</sup>	5,16	-1,02	313	1,22
Контроль	1,83 <sup>1</sup>	0,260 <sup>1</sup>	10,91 <sup>1</sup>	5,81	—	220	0,95
ГС (100)	2,01 <sup>1,2</sup>	0,165 <sup>1,2</sup>	4,11 <sup>1,2</sup>	6,82	-2,01	315	1,66
Контроль	2,15 <sup>1</sup>	0,180 <sup>1</sup>	6,30 <sup>1</sup>	3,56 <sup>1</sup>	—	260	0,95
Фенамин (6)	1,80 <sup>1,2</sup>	0,310 <sup>1,2</sup>	18,56 <sup>1,2</sup>	4,05 <sup>1</sup>	+10,81	155	0,34

Примечания. 1. Контрольные крысы выполняли работу одновременно с подопытными крысами. 2. В данной и последующей таблицах: 1 — достоверность отличий между опытом или контролем и интактными животными при  $p < 0,05$ , 2 — достоверность отличий между опытом и контролем при  $p < 0,05$ .

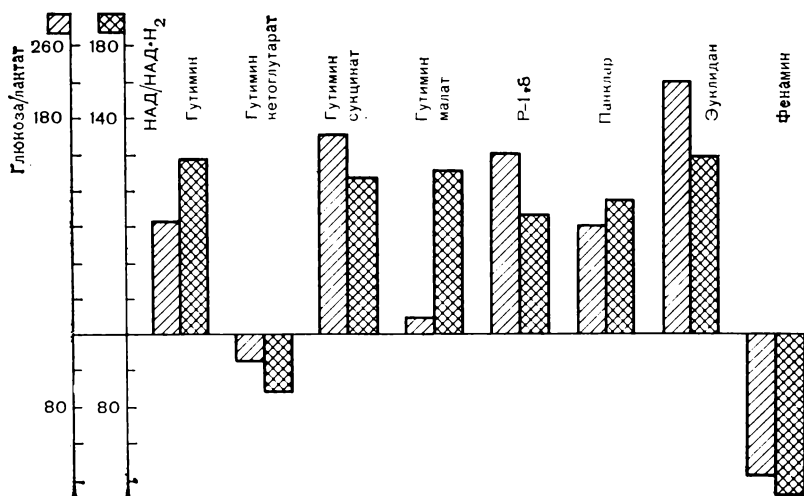


Рис. 6. Сравнительное влияние препаратов на величины отношений глюкоза/лактат и НАД/НАД·Н<sub>2</sub> в крови сразу после завершения стандартной нагрузки (аналогичные величины у контрольных крыс, выполнивших равный объем работы, приняты за 100%).

Проведение аналогичных исследований при выполнении нагрузки в условиях барокамеры выявило аналогичную тенденцию (рис. 7), на фоне гутимина сукцината и Р-148 содержание глюкозы и пирувата выше, а содержание лактата выше на фоне фенамина, хотя все животные выполняли одинаковый объем работы.

Повышение лактата на фоне фенамина сочетается с отчетливым снижением углеводного резерва во всех обследованных органах (см. табл. 11, табл. 12) и значительно более высокой активностью обеих трансаминаз в сыворотке крови как при барокамерной, так и в гемической гипоксии (рис. 8). При проведении опытов контрольные животные находились в барокамере на тех же «высотах», но не выполняли нагрузку, в опытах с гемической гипоксией контрольным животным вводили аналогичную дозу нитрита натрия и активность трансаминаз в крови определяли через интервал, учитывающий длительность бега подопытных животных.

При анализе содержания углеводного резерва в органах после выполнения стандартной нагрузки в нормоксических условиях также было выявлено значительно большее его снижение на фоне фенамина и существенно большая сохранность на фоне обследованных актопротекторов (табл. 13). В этом отношении интересно сопоставить активность дегидрогеназ в органах крыс, выполнивших стандартную нагрузку на фоне препаратов (рис. 9). Как следует из приведенных данных, наиболее высокая активность дегидрогеназ цикла Кребса отмечается в печени и мио-

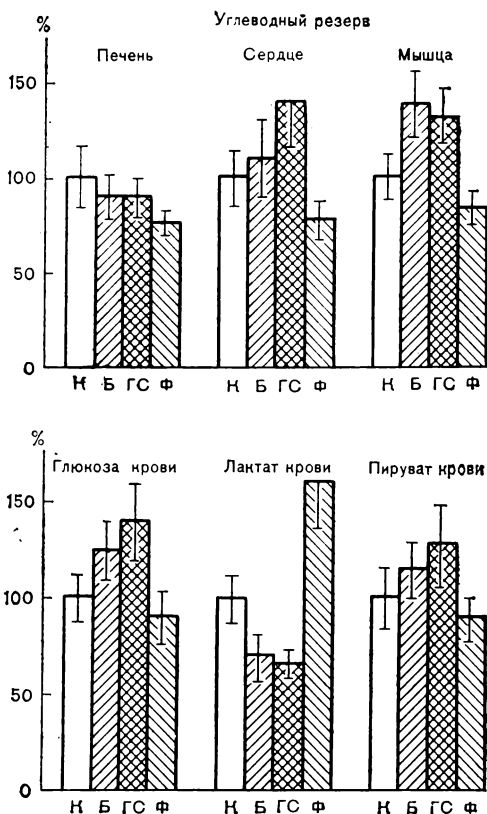


Рис. 7. Сравнительные биохимические изменения в крови и органах крыс после выполнения стандартной нагрузки «на высоте» 4 м (соответствующие величины у контрольных крыс, выполнивших аналогичную нагрузку, 96 кгм, приняты за 100%).

К — контроль; Б — Р-148; ГС — сукцинат гутимина; Ф — фенамин (50, 25 и 6 мг/кг соответственно за 1 ч до помещения крыс в барокамеру).

Таблица 12

Углеводный резерв в органах крыс после завершения стандартной нагрузки на фоне препаратов

Группа крыс и дозы препарата, мг/кг	Углеводный резерв, мг/г ткани		
	печень	сердце	мышца
Интактные	41,7±2,4	2,93±0,14	5,18±0,17
Контроль	21,20±4,6 <sup>1</sup>	2,40±0,41	1,80±0,11 <sup>1</sup>
P-148 (25)	30,50±2,7 <sup>1,2</sup>	2,18±0,21 <sup>1</sup>	2,08±0,42 <sup>1</sup>
P-148 (50)	37,21±1,9 <sup>2</sup>	1,98±0,25 <sup>1,2</sup>	2,04±0,17 <sup>1</sup>
Контроль	21,15±2,6 <sup>1</sup>	1,58±0,54 <sup>1</sup>	1,88±0,64 <sup>1</sup>
Панклар (200)	38,71±2,5 <sup>2</sup>	2,35±0,27 <sup>2</sup>	2,54±0,58 <sup>1</sup>
Контроль	26,70±4,2 <sup>1</sup>	1,77±0,54 <sup>1</sup>	2,57±0,86 <sup>1</sup>
Эуclidан (80)	29,30±3,1 <sup>1</sup>	1,19±0,41 <sup>1</sup>	2,44±0,45 <sup>1</sup>
Контроль	26,50±2,5 <sup>1</sup>	2,07±0,41 <sup>1</sup>	2,68±0,78 <sup>1</sup>
ГС (100)	30,51±2,7 <sup>1</sup>	3,17±0,54 <sup>2</sup>	3,18±0,45 <sup>1</sup>
Контроль	34,55±2,6 <sup>1</sup>	2,31±0,24	3,09±0,56 <sup>1</sup>
Фенамин (6)	15,99±1,5 <sup>1,2</sup>	2,90±0,41	1,46±0,42 <sup>1,2</sup>

Объяснение см. в табл. 11.

карде и несколько снижена в мышцах, поскольку нагрузка имеет в значительной степени анаэробный характер, судя по величинам лактата крови.

Таблица 13

Содержание некоторых метаболитов в тканях крыс (мкмоль/г) после завершения стандартной нагрузки (216 кгм) на фоне исследованных фармакологических средств

Биохимические показатели	Покой	Фенамин (6)		Гутимина сукцинат (25)		Панклар (200)	
		контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт
Гликоген (мг/кг):							
сердце	3,93	2,90 <sup>1</sup>	2,31 <sup>1</sup>	2,80 <sup>1</sup>	3,20 <sup>1</sup>	2,27 <sup>1</sup>	2,46 <sup>1</sup>
мышца	5,18	3,09 <sup>1</sup>	1,46 <sup>1,2</sup>	2,14 <sup>1</sup>	3,38 <sup>1,2</sup>	1,45 <sup>1</sup>	1,89 <sup>1</sup>
Лактат:							
сердце	4,74	9,74 <sup>1</sup>	10,04 <sup>1</sup>	11,23 <sup>1</sup>	9,41 <sup>1,2</sup>	10,27 <sup>1</sup>	8,22 <sup>1,2</sup>
мышца	5,15	5,70 <sup>1</sup>	6,59 <sup>1</sup>	7,54 <sup>1</sup>	7,08 <sup>1</sup>	7,22	7,01
Ф <sub>н</sub> :							
сердце	3,52	8,71 <sup>1</sup>	7,67 <sup>1</sup>	6,83 <sup>1</sup>	3,27 <sup>2</sup>	10,72 <sup>1</sup>	8,81 <sup>1,2</sup>
мышца	4,34	8,22 <sup>1</sup>	8,01 <sup>1</sup>	7,12 <sup>1</sup>	6,29 <sup>1</sup>	8,72 <sup>1</sup>	8,42 <sup>1</sup>
Креатинфосфат:							
сердце	2,69	0,95 <sup>1</sup>	0,41 <sup>1,2</sup>	0,69 <sup>1</sup>	0,96 <sup>1</sup>	0,52 <sup>1</sup>	1,241 <sup>1</sup>
мышца	11,04	6,21 <sup>1</sup>	3,94 <sup>1,2</sup>	2,14 <sup>1</sup>	3,92 <sup>1,2</sup>	3,64 <sup>1</sup>	5,51 <sup>1,2</sup>

Объяснение см. в табл. 11.

Рис. 8. Сопоставление активности трансаминаз в сыворотке крови крыс после завершения стандартной нагрузки (54 кгм на «высоте» 6 км и 96 кгм на фоне нитрата натрия) и профилактического введения препаратов.

АсАТ — аспартат-аминотрансфераза; АлАТ — аланин-аминотрансфераза. Активность трансаминаз в сыворотке интактных крыс принята за 100%.

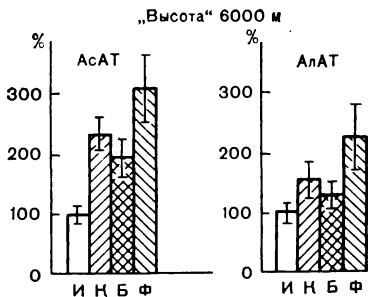
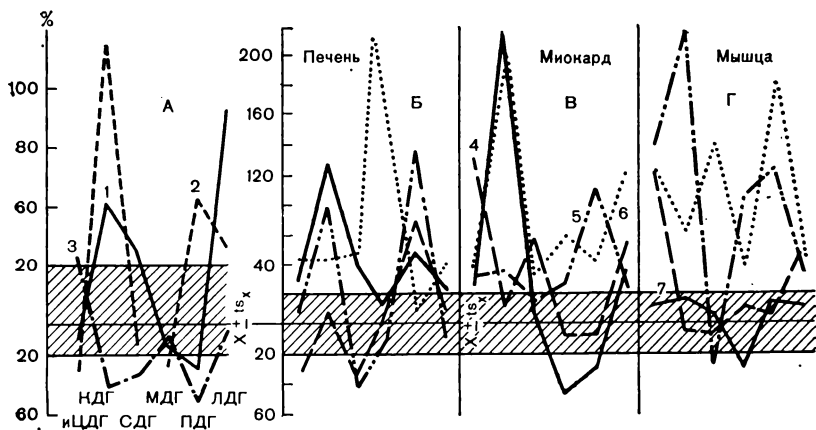
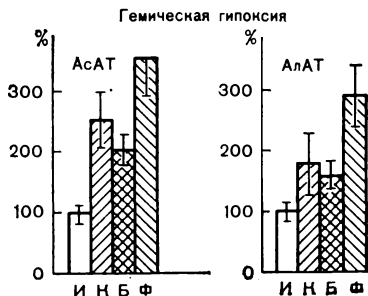


Рис. 9. Активность дегидрогеназ цикла Кребса сразу после завершения стандартной нагрузки в тканях контрольных крыс (А) и на фоне введения препаратов (Б, В, Г).

Заштрихованная часть — интервал достоверности и степени разброса в группе интактных крыс (принято за 100%). 1 — печень; 2 — сердце; 3 — мышца; 4 — фенамин; 5 — Р-148; 6 — панклар; 7 — сукцинат гутимины.



На фоне фенамина в связи с усилением лактатного ацидоза активность дегидрогеназ значительно ниже по сравнению с другими препаратами, у которых более низкое содержание лактата в крови, большая сохранность фонда гликогена в органах свидетельствует об активации аэробных процессов, что проявляется, в частности, в повышении активности дегидрогеназ.

Анализ метаболитов энергетического обмена в мышце на фоне Р-148 после завершения стандартной нагрузки (табл. 14)

позволил также показать большую сохранность фонда гликогена и большую восстановленность пиридиннуклеотидов, что сочетается с большей сохранностью фонда КФ и АТФ, а также существенно большей величиной ФП и ЭЗ. Аналогичная направленность в содержании гликогена отмечена при введении гутимины сукцината и панклара, в то время как на фоне фенамина сдвиги биохимических показателей свидетельствуют об избыточном расходе энергетических ресурсов миокарда и мышц в ответ на стандартную нагрузку.

Сопоставление биохимических изменений в тканях и особенно направленность изменений активности дегидрогеназ в органах по сравнению с контрольными животными (см. рис. 9) позволяет предполагать, что подобные изменения вряд ли могли быть индуцированы только самой нагрузкой. Можно думать, что уже до совершения работы у животных, получавших препараты, происходит ряд биохимических и функциональных сдвигов, приводящих в конечном итоге к повышению работоспособности при работе до утомления или к более выгодному протеканию биохимических реакций в целях поддержания гомеостаза АТФ при выполнении стандартной нагрузки (см. табл. 12, 13 и 14).

Таблица 14

Содержание метаболитов (мкмоль/л) энергетического обмена в мышцах крыс (n=8—10) после завершения стандартной работы на фоне Р-148 (50 мг/кг через рот)

Биохимические ингредиенты	Покой	Контроль	Р-148
Гликоген (мг/кг)	5,18±0,24	1,43±0,42 <sup>1</sup>	2,11±0,17 <sup>1,2</sup>
Глюкоза	4,38±1,2	4,84±0,87	5,07±0,68
Г-6-Ф	0,431±0,05	0,110±0,04 <sup>1</sup>	0,176±0,04 <sup>1,2</sup>
ДГАФ	0,04±0,01	0,066±0,03 <sup>1</sup>	0,113±0,02 <sup>1,2</sup>
ФЕП	0,064±0,02	0,021±0,004 <sup>1</sup>	0,213±0,011 <sup>1,2</sup>
Пируват (П)	0,150±0,04	0,213±0,02 <sup>1</sup>	0,224±0,04 <sup>1</sup>
Лактат (Л)	5,15±0,54	7,18±0,86 <sup>1</sup>	5,72±0,46 <sup>2</sup>
Л/П	34,3	33,7	24,4
НАД/НАД·Н <sub>2</sub> по ЛДГ	450	305	420
α-Кетоглутарат	0,028±0,007	0,071±0,004 <sup>1</sup>	0,058±0,002 <sup>1,2</sup>
Малат	0,255±0,01	0,650±0,04 <sup>1</sup>	0,410±0,05 <sup>1,2</sup>
Креатинфосфат	10,71±1,2	1,85±0,64 <sup>1</sup>	4,98±0,95 <sup>1,2</sup>
Креатин	12,13±1,45	16,0±2,5 <sup>1</sup>	11,34±1,78 <sup>2</sup>
АТФ	4,44±0,76	2,55±1,42 <sup>1</sup>	2,98±0,56 <sup>1</sup>
АДФ	0,493±0,04	0,686±0,05 <sup>1</sup>	0,680±0,04 <sup>1</sup>
АМФ	0,084±0,01	0,182±0,04 <sup>1</sup>	0,120±0,02 <sup>1,2</sup>
Ф <sub>н</sub>	4,33±0,11	6,38±0,75 <sup>1</sup>	6,08±0,56 <sup>1</sup>
ФП	2,15	0,97	1,21
ЭЗ	0,907	0,846	0,878

Объяснение см. в табл. 11.



## Влияние препаратов на содержание энергетических субстратов без физической нагрузки

В следующей серии опытов было изучено содержание метаболитов в печени через 15, 30 и 60 мин после введения гутимина (100 мг/кг) и через 1 ч после введения гутимина сукцината и янтарной кислоты (150 и 50 мг/кг соответственно). Количественные данные по содержанию субстратов в печени опубликованы нами ранее [Деркачев Э. Ф. и др., 1976], поэтому в настоящем изложении (рис. 10) приведено соотношение метаболитов, реализующее «теорему» перекреста для анализа лимитирующих этапов по методу O. Lowry, J. Paasonen (1964). Содержание ме-

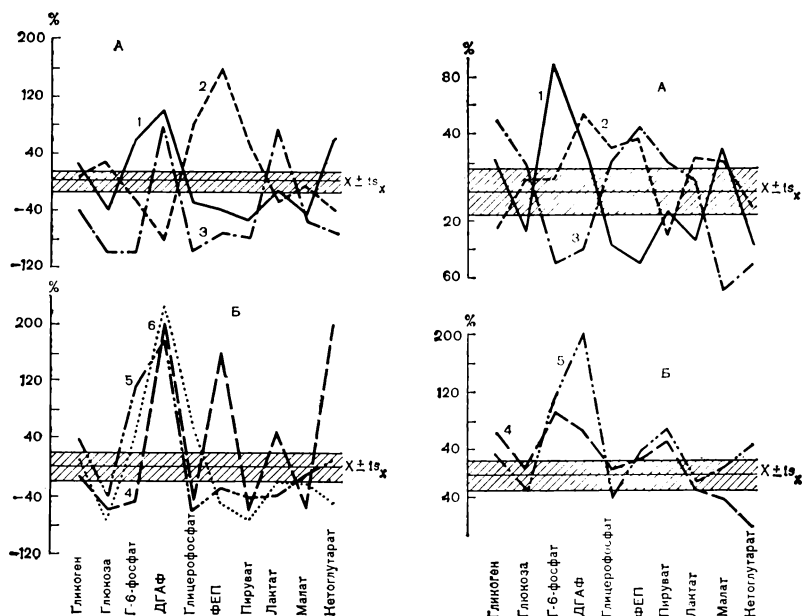


Рис. 10. Графическое изображение «теоремы перекреста» по концентрациям метаболитов в печени при введении гутимина (А) и стандартные концентрации метаболитов в печени (Б) через 1 ч после введения препаратов. Содержание метаболитов у интактных крыс принято за 100%.

$$1 - \frac{C_{15} - C_0}{C_{15} + C_0} \times 100; \quad 2 - \frac{C_{30} - C_{15}}{C_{30} + C_{15}} \times 100; \quad 3 - \frac{C_{60} - C_{30}}{C_{60} + C_{30}} \times 100;$$

4 — гутимин; 5 — сукцинат гутимина; 6 — янтарная кислота.

Рис. 11. Динамика изменения концентраций метаболитов в мышце на фоне введения Р-148 (А) и стационарный уровень концентраций (Б) через 1 ч после введения Р-148 и сукцината гутимина.

1 — 0—15 мин; 2 — 15—30 мин; 3 — 30—60 мин; 4 — Р-148; 5 — сукцинат гутимина.

табололитов в мышце через 15, 30 и 60 мин после введения Р-148 (50 мг/кг) и гутимина сукцината (100 мг/кг) показано на рис. 11 и в табл. 15.

Т а б л и ц а 15

Содержание метаболитов (мкмоль/г) в мышце через 1 ч после введения гутимина сукцината (100 мг/кг) и в различные сроки после введения Р-148 (50 мг/кг)

Биохимические ингредиенты	Интактные крысы	Р-148			Гутимина сукцинат
		15 мин	30 мин	60 мин	
Глюкоген (мг/г)	4,20	4,73	4,08	5,89	5,39
Глюкоза	1,87	1,74	1,80	1,89	1,48
Г-6-Ф	0,601	1,812**	1,840**	1,109**	1,184**
ДГАФ	0,044	0,061	0,108**	0,072*	0,133**
$\alpha$ -Глицерофосфат	0,576	0,404*	0,521	0,623*	0,431
Фосфоенолпируват	0,076	0,045	0,064	0,096	0,098
Пируват	0,164	0,154	0,105	0,226*	0,261*
Лактат	5,42	3,68*	4,24	4,46	4,93
Л/П	33	24	40	20	19
НАД/НАД·Н <sub>2</sub> в цито- золе по ЛДГ	571	789	467	956	998
$\alpha$ -Кетоглутарат	0,061	0,041	0,040	0,023*	0,030*
Малат	0,255	0,358	0,408*	0,086*	0,280
НАДФ/НАДФ·Н <sub>2</sub> по малик-ферменту	0,00632	0,0055	0,0086	0,0086	0,0130
АТФ	4,91	5,22	4,52	6,88*	5,76*
АДФ	0,507	0,569	0,466	0,567	0,563
АМФ	0,292	0,332	0,379*	0,332	0,359*
Ф <sub>н</sub>	5,31	4,71*	4,18*	5,33	6,40
$\Sigma_{\text{АН}}$	5,709	6,121	5,365	7,119	6,682
ФП	3,01	3,23	3,96	3,46	2,67
ЭЗ	0,904	0,899	0,885	0,921	0,904

Примечание.\* — различие с показателями интактных животных достоверно при  $p < 0,05$ , \*\* — при  $p < 0,01$ .

Изучение характера сдвигов метаболитов в динамике исследования гутимина и Р-148, а также в стационарных точках после гутимина сукцината показало интересную и одинаковую направленность влияния гутимина сукцината на спектр метаболитов гликолиза и цикла Кребса в печени и мышце с максимальным увеличением Г-6-Ф и дигидроксиацетон-фосфата в обоих органах в этот временной интервал.

При сравнении динамики изменения метаболитов видно отличие между гутимином и гутимина сукцинатом, а также принципиальная разница между гутимином и Р-148. У гутимина сукцината, как и у янтарной кислоты, через 1 ч после введения преобладают глюконеогенные субстраты с уменьшением субстратов цикла Кребса, на фоне гутимина отмечается прогрессирующая тенденция к активации гликолиза со снижением уров-

ня глюкозы и гликогена и увеличением лактата, что совпадает с особенностью действия гутимина в мозговой ткани, показанной А. Е. Александровой (1972).

На фоне Р-148 динамика диаметрально противоположна и направлена в сторону активации глюконеогенеза с увеличением содержания глюкозы и гликогена к моменту начала работы.

Следовательно, можно полагать, что нагрузка начинается на фоне большего содержания гликогена, АТФ и КФ (эти субстраты связаны между собой динамическими взаимоотношениями) [Veech R. et al., 1979] и при ограниченном сроке ее выполнения завершается меньшим расходом энергетических ресурсов, а работа до отказа совершается более длительно. Кроме того, при введении гутимина сукцината и Р-148 окисленность цитозоля отчетливо повышена, что также способствует лучшему метаболическому обеспечению работы.

Интересно отметить, что в опытах на облученных животных введение гутимина сукцината приводит к более высокому отношению НАД/НАД·Н<sub>2</sub> в митохондриях, связанному, вероятно, с активацией малат-аспартатного шунта, увеличивается скорость реакций, включающих пируваткиназу и фосфоенолпируваткарбоксилазу и обращается гликолитический поток в печени, что находит отражение в увеличении малата и ФЕП [Деркачев Э. Ф., 1973, 1976].

Таким образом, в двух независимых системах подтверждена направленность действия гутимина сукцината, приводящая к

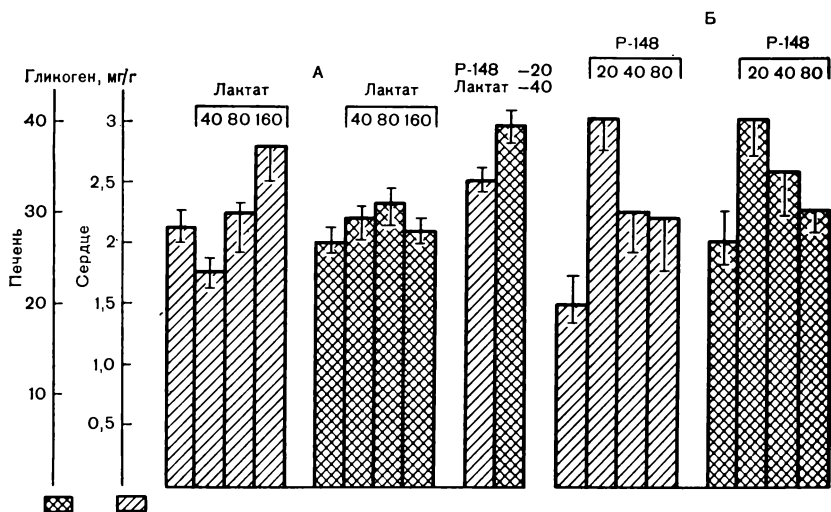


Рис. 12. Влияние нагрузки лактатом и комбинации Р-148 и лактата на содержание гликогена в органах (А); влияние различных доз Р-148 на содержание гликогена (Б). Содержание гликогена определяли через 30 мин после введения лактата. Р-148 в указанных дозах вводили за 1 ч до лактата (А) или за 1 ч до определения содержания гликогена (Б).

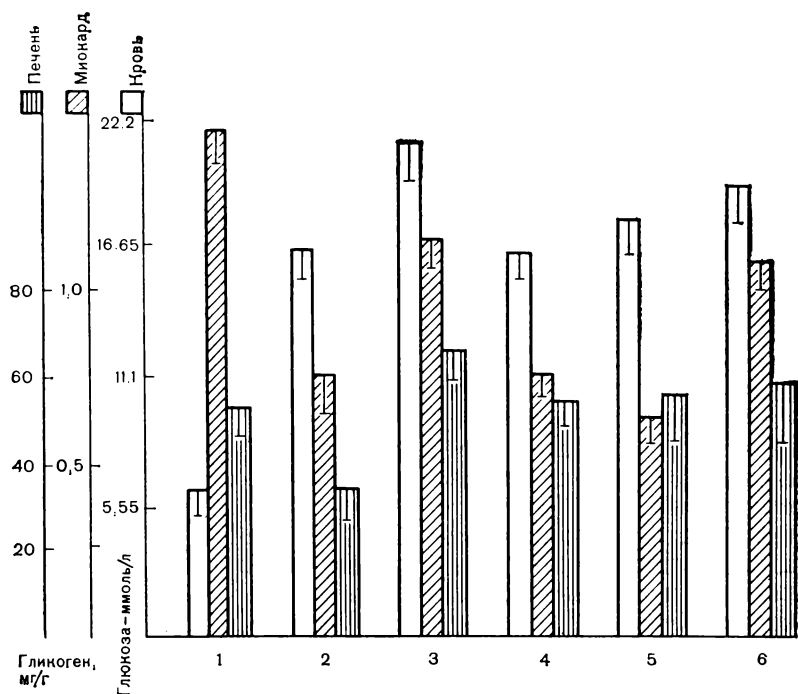


Рис. 13. Влияние предварительного введения препаратов на глико-генолитический эффект адреналина и содержание глюкозы в крови у мышей. Гликоген в органах и глюкозу в крови определяли через 30 мин после подкожного введения адреналина (0,5 мг/кг), препараты вводили внутривенно за 1 ч до введения адреналина. ГП и ГС — пируват и сукцинат гутина (по 50 мг/кг), Б-1 — Р-148 (20 мг/кг); М-1 — мефесамид (50 мг). 1 — интактные; 2 — адреналин (Адр); 3 — АДР+ГП; 4 — АДР+ГС; 5 — АДР+Б-1; 6 — АДР+М-1.

обращению гликолитического цикла и к активации реакций глюконеогенеза.

Суммируя полученные результаты, можно прийти к выводу, что на фоне обследованных препаратов лучшая сохранность биохимического гомеостаза обеспечивается: 1) большей утилизацией образующегося лактата в процессе самой работы; 2) активацией окислительных реакций в мышцах и миокарде, позволяющей регенерировать фонд АТФ за счет более выгодных реакций окислительного фосфорилирования; 3) стимуляцией глюконеогенеза до начала и во время работы, который в принципе имеет место по ходу аэробной работы в печени и почках.

В отдельных сериях опытов на мышах нами были получены доказательства способности актопротекторов использовать экзогенный лактат с целью увеличения фонда гликогена в органах и об образовании дополнительного фонда гликогена на фоне его введения к моменту начала работы.

В первой серии опытов молочную кислоту (40% раствор) вводили мышам в дозе 40, 80 и 100 мг/кг, что приводило к увеличению гликогена в печени и миокарде. На фоне предварительного введения Р-148 минимальная из используемых доз лактата приводит к существенно большему содержанию гликогена в органах, что позволяет считать процесс перевода лактата в гликоген более полным (рис. 12).

Во второй серии опытов физические нагрузки имитировались введением адреналина (0,5 мг/кг подкожно), который, как и в случае его выброса при физической работе, активирует гликолиз и гликогенолиз, увеличивая содержание глюкозы в крови и снижая содержание гликогена в органах. На фоне предварительного введения препаратов (за 1 ч до введения адреналина) увеличение содержания глюкозы на адреналин не ниже, чем у контрольных животных, но содержание гликогена в печени и миокарде через 30 мин после введения адреналина существенно выше, чем у контрольных животных (рис. 13).

Приведенные эксперименты свидетельствуют о лучшем протекании метаболических реакций на фоне применения препаратов группы актопротекторов, что, очевидно и является основой повышения работоспособности на этом фоне. Важно еще раз подчеркнуть, что при введении препаратов работа совершается на фоне меньшего анаэробнозиса, что, естественно, увеличивает ее длительность. Кроме того, метаболические сдвиги, вызванные предварительным введением препаратов, направлены на подстройку метаболизма в клетке в сторону увеличения энергетического потенциала, который в конечном итоге и определяет жизнеспособность клетки при различных экстремальных воздействиях [Меерсон Ф. З., 1981].

В результате серий опытов возникает вопрос о возможности использования данных препаратов в качестве восстановителей после интенсивных физических нагрузок, так как ориентация их влияния на обмен в клетке предполагает возможность подобного эффекта.

# ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ЯВЛЕНИЙ УТОМЛЕНИЯ И ВОССТАНОВЛЕНИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ (ПРЕПАРАТЫ С ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ)

---

Препараты, которые могут ускорять и усиливать процесс восстановления работоспособности при астенических явлениях после различных заболеваний, при тяжелом утомлении и переутомлении, особенно у пожилых людей, не выделяются в самостоятельную группу ни в одной из известных классификаций фармакологических средств, поскольку поиск подобных препаратов начался относительно недавно. Это частично объясняется традиционным отставанием в исследовании физиолого-биохимических основ процессов восстановления, реабилитации по сравнению с изучением патогенеза разнообразных болезней и болезненных состояний. По-прежнему остаются актуальными слова И. П. Павлова: «Далеко, очень далеко до цветущего состояния — учения о восстановлении органов. А между тем, его подробное изъяснение наверно послужит ключом к разрешению дальнейших и сложных вопросов трофического процесса» (1946). «В сторону процесса восстановления тканей должна направиться энергичная фармакологическая работа, и, мне кажется, нельзя сомневаться в больших шансах на успех этих усилий» (1940).

Лишь в последние 15—20 лет созданы препараты, обладающие выраженной восстановительной активностью. Речь идет о веществах, оказывающих оптимизирующее влияние на многие обменные процессы и за счет этого обеспечивающих купирование явлений утомления, переутомления и астении, признаков снижения работоспособности, в том числе после соматических заболеваний, травм и заболеваний мозга, при старческой инволюции и т. д. К подобным средствам относятся прежде всего интенсивно изучаемые в настоящее время в различных странах и все шире используемые в медицинской практике препараты из групп психоэнергизаторов и ноотропных средств.

Как было показано в главе III, благодаря оптимизирующему влиянию на обменные процессы не только в ЦНС, но и в других органах психоэнергизаторы могут повышать не только умственную, но и физическую работоспособность. По результатам наших экспериментальных исследований, которые будут обсуждаться ниже, эти препараты являются и эффективными средствами купирования физического утомления, ускоряющими восстановительные процессы после тяжелых нагрузок. Положительный эффект психоэнергизаторов при профилактическом применении перед нагрузками и при назначении в период восста-

новления свидетельствует о значительном сходстве или даже о тождестве механизма действия этих препаратов в обоих случаях.

Наличие одного или сходного механизма может объясняться влиянием препаратов на те метаболические процессы, которые не только играют важную роль в поддержании работоспособности непосредственно при физической деятельности, но также имеют важное значение и в период восстановления. Это различные протеинсинтезы, реакции глюконеогенеза и т. д., направленные в той или иной степени на восстановление нарушенного гомеостаза уже прямо во время работы. Можно считать, что препараты, активирующие подобные процессы, при профилактическом применении оказывают срочное восстановительное действие.

Наличие восстановительной активности можно априорно предположить у всех групп препаратов, повышающих физическую работоспособность путем оптимизирующего влияния на внутриклеточные обменные процессы и описанных в главе III (актопротекторы, естественные субстраты и метаболиты, адаптогены и др.). Действительно, имеются отдельные сведения о более активном течении процесса восстановления на фоне применения некоторых препаратов: фосфорнокислых солей, витамина В<sub>15</sub>, 4-метилурацила и др. [Яковлев Н. И., 1974].

Однако в большинстве случаев эффект перечисленных средств в период восстановления был опосредован через их благоприятное действие во время работы, так как препараты вводили не после нагрузки, а еще до ее начала. Кроме того, почти во всех цитированных исследованиях оценивалось влияние указанных средств только на процесс биохимического восстановления, но не на восстановление работоспособности. Вот почему перед нами и встала задача изучить «в чистом виде», т. е. при введении препаратов в организм после нагрузок, восстановительную активность ряда актопротекторов, ноотропных средств и естественных для организма соединений, включая их влияние на восстановление физической работоспособности.

Эксперименты по оценке восстановительной активности различных фармакологических средств были проведены на той же самой модели утомления при субмаксимальных нагрузках, которая была описана в предыдущих главах — бег крыс на третибане до отказа длительностью 20—30 мин. Именно такая нагрузка по характеру энергообеспечения является смешанной, т. е. анаэробно-аэробной, и отражает сдвиги, происходящие в организме при нагрузках как низкой, так и высокой интенсивности. Необходимость изучения сдвигов после интенсивной физической работы связана с тем, что, как уже указывалось в главе I, обычные нагрузки малой и умеренной мощности для большого часто представляют уже значительно более интенсивную или даже предельную нагрузку.

Перед тем как описывать эффекты препаратов, необходимо отметить главные закономерности периода восстановления пос-

ле физических нагрузок, а затем подробно остановиться на процессе глюконеогенеза, который, на наш взгляд, играет очень большую роль в этом периоде и негормональная фармакологическая активация которого в соответствии с выдвинутой нами гипотезой представляется перспективной.

### **Физиолого-биохимические основы периода восстановления после физических нагрузок**

Процесс восстановления протекает по типу постепенно повышающейся затухающей синусоидальной кривой, когда фазы прироста работоспособности выше исходного уровня, т. е. фазы суперкомпенсации) чередуются с фазами повторного снижения.

На основании своих экспериментальных данных Г. В. Фольборт (1952) выдвинул концепцию, согласно которой развитие адаптации к физическим нагрузкам является следствием оптимального чередования периодов работы и отдыха, когда неоднократное выполнение повторной работы в фазах суперкомпенсации приводит к нарастанию адаптационных сдвигов, характерных для состояния тренированности. Напротив, повторные нагрузки в пессимальных фазах периода восстановления на фоне сниженного функционального потенциала служат предпосылкой развития хронического утомления и переутомления.

Биохимическую интерпретацию концепция Г. В. Фольборта получила в исследованиях, выполненных в лаборатории Н. Н. Яковлева, особенно в работах Н. Р. Чаговец (1976). Было показано, что фазы метаболической суперкомпенсации характеризуются прежде всего сверхвосстановлением энергетического потенциала организма, в частности содержания гликогена в мышцах в печени, эффективности продукции АТФ в митохондриях.

Восстановление мощности окислительного фосфорилирования, сниженной в состоянии утомления, представляет собой задачу первостепенной важности в период восстановления. Это объясняется необходимостью значительных затрат энергии на различные эндогенные восстановительные синтезы: синтез ферментов и структурных белков, фосфолипидов мембран, гормонов, гликогена и др. Все эти синтезы при развитии утомления подавляются вследствие дефицита энергии. В тканях преобладают процессы распада и деструкции, усиливаемые лизосомальными ферментами, которые активируются и выходят в цитоплазму под влиянием образующихся гидроперекисей липидов [Мерсон Ф. З., 1981]. В результате этого нарушается функция и самих митохондрий: снижается их окислительная способность, нарушается структура мембран, нарастает разобщение окисления с фосфорилированием [Яковлев Н. Н., 1974].

Таким образом, замыкается порочный круг, который играет большую роль в механизме утомления: поскольку энергия ис-



пользуется преимущественно для выполнения работы, ее начинает не хватать для обеспечения восстановительных синтезов, в том числе компонентов митохондрий, а это в свою очередь приводит к нарушению митохондриальных функций, снижению продукции АТФ и дальнейшему увеличению дефицита энергии. В периоде восстановления после физических нагрузок наблюдается обратная картина: потребление энергии переключается в основном на восстановительные синтезы, что обуславливает нормализацию структуры и функций митохондрий, усиление образования АТФ и дальнейшую активацию энергозависимых синтезов.

Среди этих синтезов ключевую роль играют феномены компенсации и суперкомпенсации различных ферментативных и структурных белков. Последний феномен, по современным взглядам, лежит в основе развития долговременной адаптации к воздействию широкого круга факторов. Именно в период восстановления после воздействий в клетках происходит наиболее выраженная активация генетического аппарата, обеспечивающая синтез сначала митохондриальных, а затем и других белков, которые обуславливают развитие адаптации организма к какому-либо определенному фактору [Меерсон Ф. З., 1981].

Из других показателей, также зависящих от функционального состояния митохондрий и активности протейнсинтеза, следует в первую очередь отметить те, которые характеризуют состояние процесса глюконеогенеза. При дальнейшем изложении будут представлены литературные и наши собственные экспериментальные данные, свидетельствующие об очень важной роли глюконеогенеза при физической деятельности и в период восстановления после нее. Следует указать лишь на главные функции этого процесса в период восстановления, — на утилизацию накопившейся во время работы молочной кислоты и ресинтез углеводов-глюкозы, из которой затем образуется гликоген. Как известно, лактат является фактором, лимитирующим физическую работоспособность, а углеводы представляют собой один из основных источников энергии, в том числе при мышечных нагрузках (см. главу I).

Начиная с классических работ А. Hill и соавт. (1924), названным процессам придавалось очень большое значение, в частности с этими процессами связывалась концепция кислородного долга, т. е. избыточного потребления  $O_2$  в период восстановления по сравнению с дорабочим уровнем. А. Hill объяснял возникновение кислородного долга необходимостью окисления  $1/5$  части накопившегося при нагрузке лактата для обеспечения энергией процесса превращения остальной молочной кислоты в гликоген.

Позднее было установлено, что кислородный долг включает не только лактаcidный, но и алактаcidный компонент. Алактаcidная порция кислородного долга направлена на синтез макроэргов — АТФ и креатинфосфата, ресатурацию миоглобина,

восстановление содержания  $O_2$  в жидкостях тела, обеспечение усиленной легочной вентиляции, а также циркуляции в начальной стадии периода восстановления и др. Тем не менее почти после любых нагрузок основная или хотя бы значительная часть кислородного долга, несомненно, приходится на лактаcidную порцию, которая в свою очередь преимущественно направлена на энергетическое обеспечение глюконеогенеза.

Лактаcidная порция кислородного долга используется частично на окисление определенной доли молочной кислоты, а главным образом на окисление липидов — основных источников энергии в период восстановления [Яковлев Н. Н., 1974], в том числе и для процесса глюконеогенеза из лактата и других предшественников глюкозы. Следует отметить, что глюконеогенез не только зависит от эффективности энергопродукции в митохондриях активности протеинсинтеза, но и сам активизирует эти процессы за счет усиления образования глюкозы как источника энергии и утилизации лактата как причины метаболического ацидоза.

Даже из приведенных кратких данных видно, что глюконеогенез должен играть большую роль в период восстановления после физических нагрузок. Однако вклад глюконеогенеза в процесс восстановления работоспособности ранее не изучался и даже его активность в период восстановления оценивалась всего в одной известной нам работе [Wahren G. et al., 1973]. Как было установлено авторами, после достаточно напряженной нагрузки глюконеогенез действительно протекает как минимум в 2 раза более активно по сравнению с состоянием покоя.

Нами была выдвинута гипотеза о том, что фармакологическая активация глюконеогенеза является перспективным направлением в изыскании препаратов, ускоряющих процесс восстановления после физической деятельности и повышающих работоспособность. Поскольку исследования в подобном направлении никем практически не проводились, необходимо напомнить основные сведения о глюконеогенезе, а в дальнейшем мы как можно более подробно представим имеющиеся у нас доказательства выдвинутой гипотезы.

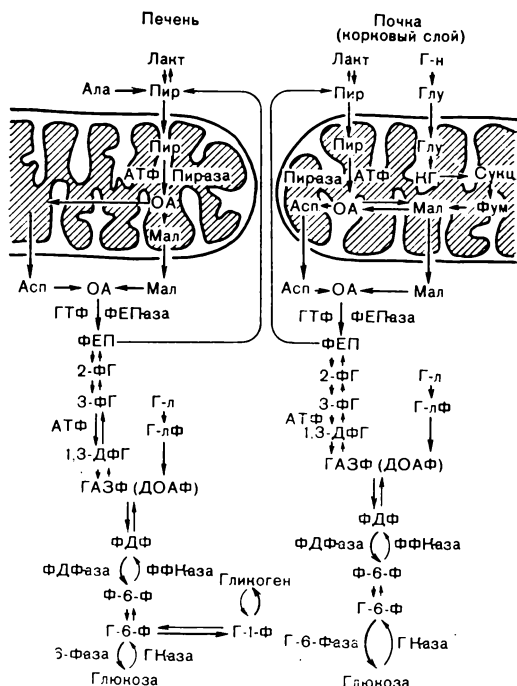
### Краткая характеристика глюконеогенеза

Глюконеогенез, как известно, представляет собой процесс синтеза глюкозы из продуктов ее распада — пировиноградной и молочной кислот, а также из некоторых аминокислот и глицерола. Схематически реакции глюконеогенеза показаны на рис. 14.

На рис. 14 отражен тот общепринятый факт, что процесс синтеза глюкозы из молочной и пировиноградной кислот заключается в обращении большинства реакций гликолитического распада глюкозы до названных кислот за исключением практически необратимых реакций — превращения Ф-6-Ф в фруктозо-1,6-дифосфат и фосфоенолпировиноградной кислоты в пировиноградную кислоту. Обратное превращение фруктозо-1,6-дифосфата в Ф-6-Ф

**Рис. 14. Реакции глюконеогенеза в печени и корковом слое почек.**

Ала — аланин; Пир — пируват; Лакт — лактат; Г-н — глутамин; Глу — глутамат; КГ-α — кетоглутарат; Сукц — сукцинат; Фум — фумарат; Мал — малат; ОА — оксалоацетат; Асп — аспарат; ФЕП — фосфоенолпируват; 2-ФГ — 2-фосфоглицерат; 3-ФГ — 3-фосфоглицерат; 1,3-ДФГ — 1,3-дифосфоглицерат; ГАЗФ — глицеральдегид-3-фосфат; ДОАФ — диоксиацетон-фосфат; Г-л — глицерол; Г-лф — глицерофосфат; ФДФ — фруктозо-1,6-дифосфат; Ф-6-Ф — фруктозо-6-фосфат; Г-6-Ф — глюкозо-6-фосфат; АТФ — аденозинтрифосфат; ГТФ — гуанозинтрифосфат; Пираза — пируваткарбоксилаза; ФЕПаз — фосфоенолпируваткарбоксилаза; ФДФаз — фруктозо-1,6-дифосфатаза; Г-6-Фаз — глюкозо-6-фосфатаза; ФКЗа — фосфофруктокиназа; ГКаза — гексокиназа (глюкокиназа). Тонкими стрелками указан ход реакций гликолиза (гликогенолиза).



осуществляется во время глюконеогенеза с помощью фермента — фруктозо-1,6-дифосфатазы, а пировиноградная кислота превращается в фосфоенолпирувиновую кислоту с помощью двух последовательно функционирующих ферментов — пируваткарбоксилазы и фосфоенолпируваткарбоксикиназы (ФЕП-карбоксикиназы) [Шапот В. С., Блинов В. А., 1975; Юровицкий Ю. Г. и др., 1976; Exton J., 1972; Krebs H., 1964]. Промежуточным продуктом, образующимся в пируваткарбоксилазной реакции, является щавелевоуксусная кислота. К ферментам глюконеогенеза относится и Г-6-Ф, завершающая синтез глюкозы отщеплением от ее молекулы фосфатного остатка. Г-6-Ф, кроме того, участвует в высвобождении глюкозы из запасов гликогена в печени.

Глюконеогенез активно протекает лишь в печени и почках (корковый слой). На долю печени в состоянии покоя в нормальных условиях приходится большая часть продуцируемой во время глюконеогенеза глюкозы, в почках ее синтезируется меньше [Кендыш И. Н., 1978]. В других органах глюконеогенеза либо не происходит вследствие отсутствия в них специфических для данного процесса ферментов, либо он играет малую физиологическую роль.

Все реакции глюконеогенеза протекают в цитозоле за исключением карбоксилирования пировиноградной кислоты. Пируваткарбоксилаза — единственный глюконеогенный фермент, полностью локализованный в митохондриях [Юровицкий Ю. Г. и др., 1976; Scrutton M., Utter M., 1968].

Щавелевоуксусная кислота, образующаяся в пируваткарбоксилазной реакции в митохондриях, непосредственно не может стать субстратом цитозольной формы ФЕП-карбоксикиназы, поскольку она не способна проникать через митохондриальную мембрану [Шапот В. С., Блинов В. А., 1975]. По этой причине щавелевоуксусная кислота предварительно превращается в яблочную кислоту или в аспарагиновую кислоту, которые проходят через мембрану и снова образуют оксалоацетат в цитозоле.

В покое в постабсорбтивном состоянии вклад глюконеогенеза в продукцию глюкозы печенью составляет 25% [Кендыш И. Н., 1978; Felig P. Wah-

rep L., 1974]. Остальные 75% глюкозы образуются за счет гликогенолиза. Главным глюконеогенным прекурсором глюкозы является молочная кислота (10—15%), на втором месте находится аланин (5—10%), на остальные аминокислоты приходится менее 5% и 2—3% глюкозы синтезируется из пировиноградной кислоты и глицерола [Кендыш И. Н., 1978; Felig P., Wahren L., 1974].

Глицерол, который высвобождается в процессе липолиза, вступает на путь глюконеогенеза на уровне триозофосфатов. Утилизации глицерола в печени, а также в почках способствует наиболее высокая активность именно в этих органах фермента глицерокиназы [Krebs H., 1972], фосфорилирующего глицерол.

Роль почек в продукции глюкозы имеет свои особенности по сравнению с печенью. Так, вследствие крайне малого содержания гликогена практически вся глюкоза в почках образуется во время глюконеогенеза [Krebs H., 1963]. В состоянии покоя на почки приходится не более 15—20% глюкозы, продуцируемой в организме [Кендыш И. Н., 1978; Exton J., 1972].

Имеются существенные особенности и в субстратном обеспечении глюконеогенеза в почках. В отличие от печени аланин в почках почти не участвует в образовании глюкозы [Кендыш И. Н., 1978], поскольку он не превращается в пировиноградную кислоту вследствие очень низкой активности аланинаминотрансферазы [Joseph P., Subrahmanyam K., 1972]. Основным аминокислотным прекурсором глюкозы в почках является глутаминовая кислота, в том числе и образующаяся в почках из глутамината в глутаминовой реакции [Exton J., 1972].

Вступление глутаминовой кислоты на путь глюконеогенеза осуществляется путем ее превращения в  $\alpha$ -кетоглутаровую кислоту под влиянием глутаматдегидрогеназы (см. рис. 14). Затем  $\alpha$ -кетоглутаровая кислота окисляется в цикле Кребса до яблочной или щавелевоуксусной кислоты, которые покидают митохондрии (щавелевоуксусная кислота за счет промежуточного формирования аспарагиновой кислоты) и после превращения малата в оксалоацетат служат непосредственным субстратом глюконеогенного фермента ФЕП-карбоксикиназы [Exton J., 1972].

Глутамин интенсивно утилизируется также в слизистой оболочке тонкого кишечника в качестве источника энергии для транспортных процессов, образуя при этом значительное количество аланина [Felig P., 1973] путем аминирования пирувата аминок- и амидогруппами [Шапот В. С., Блинов Р. А., 1975]. Затем аланин может поступать в печень и служить субстратом для мощного печеночного глюконеогенеза.

Главным ингибиторным модулятором глюконеогенеза служит глюкоза, которая подавляет активность глюконеогенных ферментов [Wimhertz J., Manchesret R., 1973].

Единственным аминокислотным ингибитором глюконеогенеза является *in vivo*, но не *in vitro* триптофан и некоторые его производные, блокирующие действие ФЕП-карбоксикиназы [Ray P. et al., 1966]. Основной гормональный активатор глюконеогенеза — это глюкокортикоиды, стимулирующие синтез всех глюконеогенных ферментов [Шапот В. С., Блинов В. А., 1975; Exton G., 1972]. Кроме того, глюконеогенез активируется катехоламинами — адреналином и норадреналином, глюкагоном, СТГ [Exton G., 1972; Joseph P., Subrahmanyam K., 1972]. Инсулин, напротив, подавляет глюконеогенез [Exton G., 1972]. Эффект указанных регуляторов связан с воздействием как непосредственно на глюконеогенные ферменты, так и на транспорт субстратов в органы глюконеогенеза. Главную роль среды ферментов данного метаболического пути играет в большинстве случаев ФЕП-карбоксикиназа [Exton G., 1972], в том числе при физической деятельности [Панин Л. Е. и др., 1979].

Более подробно реакции глюконеогенеза и их регуляция будут рассмотрены ниже с точки зрения значимости этого процесса для поддержания физической работоспособности и ее восстановления после нагрузок. В литературе данный вопрос в обоб-

щенном виде не рассматривался. Значение глюконеогенеза при мышечных нагрузках вообще изучено значительно меньше по сравнению с другими метаболическими процессами.

### **Роль глюконеогенеза в утилизации молочной кислоты, ресинтезе и перераспределении углеводов при физических нагрузках и в период восстановления**

Переходя к оценке роли глюконеогенеза непосредственно при физической нагрузке и в период восстановления, мы сначала рассмотрим значение этого процесса в утилизации молочной кислоты, продуцируемой в работающих мышцах и являющейся одним из главных факторов, лимитирующих работоспособность (см. главу I).

В период восстановления после нагрузок высокая активность глюконеогенеза может быть решающим фактором, определяющим утилизацию продуцированного лактата. В этом периоде закладывается основа и для поддержания высокой активности данного процесса при последующих нагрузках. Механизм подобных адаптивных сдвигов заключается в усилении синтеза глюконеогенных ферментов, относящихся к наиболее индуцибельным [Ленинджер А., 1976]. Их активность во время адаптации к мышечной деятельности значительно возрастает, что было установлено в экспериментальном исследовании, посвященном изучению глюконеогенеза при физической тренировке [Krebs H., Yoshida T., 1963].

Факты, указывающие на важность адаптивных перестроек в период восстановления для последующего усиления утилизации лактата, известны довольно давно. Так, например, при стандартной нагрузке в период восстановления после достаточно напряженной физической работы молочной кислоты в организме накапливается меньше, чем при такой же нагрузке до работы.

Предшествующая работа непосредственно и через изменения в восстановительном периоде может, конечно, активировать не только механизмы утилизации лактата, но и механизмы предотвращения его образования, о чем пойдет речь в дальнейшем. Тем не менее механизмы утилизации также, несомненно, активируются. Об этом свидетельствуют результаты исследования G. Karlsson (1971), обнаружившего при одинаковом содержании, а следовательно, и при образовании молочной кислоты в мышцах исследуемых двух групп после стандартной нагрузки меньшее накопление лактата в крови исследуемых, подвергшихся предварительной нагрузке. Во время повторной работы усиливается и утилизация лактата, образовавшегося в результате предшествующей нагрузки [Rowell L. et al., 1966].

Наиболее крупные специалисты по глюконеогенезу Н. Krebs (1964), J. Exton (1972) уже относительно давно указывали на большую роль глюконеогенеза в утилизации молочной кислоты при физической нагрузке, однако количественными данными они не располагали. В литературе известна, по-видимому, всего одна работа, посвященная количественной оценке утилизации лактата на пути глюконеогенеза в печени при мышечной нагрузке. Это уже довольно старая работа L. Rowell и соавт. (1966), которая цитируется до сих пор большинством авторов, изучающих вопрос утилизации лактата. В проведенной работе с катетеризацией сосудов печени было установлено, что в печени утилизируется почти 50% продуцированной молочной кислоты. Низкий дыхательный коэффициент, определенный в печени, свидетельствовал об отсутствии активного окисления лактата и, следовательно, о его вступлении на путь глюконеогенеза.

Отдельные авторы пытались опровергнуть подобные результаты и объяснить утилизацию молочной кислоты при нагрузках и в период восстановления ее почти полным окислением, а глюконеогенезу отводилась очень незначительная роль [Hermansen L., Stensvold J., 1972; Ryan W. et al., 1979]. Однако необ-

ходимо отметить, что указанные авторы определяли только количество образованного лактата и его утилизацию в организме в целом, потребление же молочной кислоты печенью и почками — органами, в которых протекает глюконеогенез, ими не оценивалось, и заключение об активности глюконеогенеза было сделано по косвенным данным или по результатам других исследований.

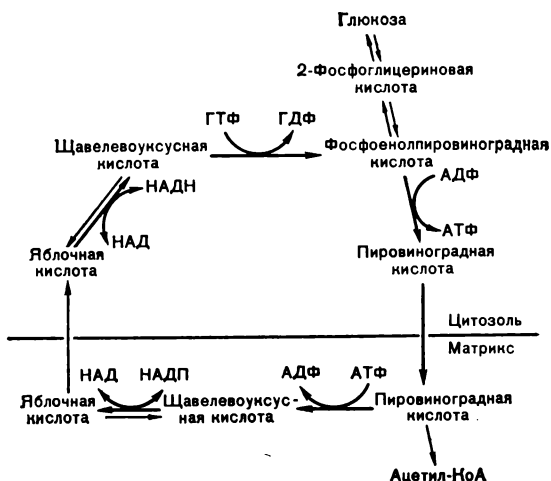
Например, L. Hermansen, J. Stensvold (1972) изучали продукцию и утилизацию лактата при нагрузках различной мощности, в том числе приближающейся к максимальной, при которой молочной кислоты в организме образуется, естественно, много. Они показали, что весьма значительная часть лактата даже при наиболее интенсивных нагрузках утилизируется, но количество его, потребленное печенью, вычисляли по данным L. Rowell и соавт. (1966) и в результате сделали вывод о малой роли печени в этом процессе. Сделанный вывод неправилен, поскольку утилизация молочной кислоты реально оценивалась при значительно более интенсивных нагрузках по сравнению с исследованием L. Rowell и соавт. При таких нагрузках вследствие большего накопления лактата в организме активность глюконеогенеза должна резко усилиться, так как он активируется главным образом субстратами [Кендыш И. Н., 1978; Exton J., 1972] и потребление субстратов, в частности лактата, на пути глюконеогенеза увеличивается пропорционально их содержанию в крови [Sestoft L. et al., 1977]. Потенциальная мощность глюконеогенеза весьма велика и его активность при повышении концентрации субстратов может усиливаться в 5—20 раз [Кендыш И. Н., 1978].

Были сделаны и другие попытки связать утилизацию молочной кислоты с ее окислением при физической деятельности [Ryan W. et al., 1979] и в период восстановления [Brooks G. et al., 1973]. Однако в пределах окислительной гипотезы авторы не смогли объяснить выявленное ими несоответствие между количеством утилизированного лактата в организме и количеством потребленного  $O_2$  и/или выделенного  $CO_2$ . Так, W. Ryan и соавт. (1979) в экспериментах с внутривенной инфузией L (+)-лактата установили повышение его утилизации при физической нагрузке, сопровождающееся, однако, значительно меньшим приростом потребления  $O_2$  и особенно выделения  $CO_2$  по сравнению с инфузией в состоянии покоя. Если бы усиление утилизации молочной кислоты происходило за счет окисления, то тогда данные показатели, наоборот, должны были бы иметь больший прирост, особенно выделение  $CO_2$ , поскольку при окислении углеводов дыхательный коэффициент высокий. При усилении же утилизации лактата на пути глюконеогенеза во время работы наблюдавшиеся сдвиги закономерны, так как хотя глюконеогенез и обязательно требует функционирования цикла Кребса для снабжения энергией трех своих реакций (см. рис. 14), но кислорода для этой цели необходимо, естественно, значительно меньше в расчете на утилизацию определенного количества лактата по сравнению с полным окислением последнего в цикле трикарбоновых кислот.

Кроме того, в качестве источника энергии для глюконеогенеза в цикле Кребса могут окисляться липиды (НЭЖК), чем и объясняется меньший прирост выделения  $CO_2$  по отношению к приросту потребления  $O_2$ , т. е. низкий дыхательный коэффициент, характерный для окисления липидов. При нагрузках высокой интенсивности, сопровождающихся накоплением молочной кислоты в крови, снабжение печени липидами не затрудняется в отличие от мышц, поскольку в органах брюшной полости лактат не только не уменьшает, но, напротив, увеличивает выделение НЭЖК в кровь [Hagenfeldt L., Wahgen G., 1973].

Несоответствие между количествами лактата, продуцированного при нагрузке и окисленного по  $CO_2$ , обнаружили также G. Brooks и соавт. (1973) при попытке интерпретировать полученные ими результаты в опытах с «меченым» лактатом на основании окислительной гипотезы. Авторы установили, что в период восстановления после нагрузки молочной кислоты утилизируется больше, а  $CO_2$ , происходящего из лактата, образуется столько же, сколько и в состоянии покоя. На наш взгляд, это может свидетельствовать лишь об усилении утилизации лактата в процессе глюконеогенеза и об отсутствии усиления его окисления. В цитируемой работе авторам препятствовал

Рис. 15. Общая схема «пустого» цикла, связанного с реакциями глюконеогенеза.



предположить об усилении утилизации молочной кислоты на пути глюконеогенеза обнаруженный ими факт отсутствия активации синтеза глюкозы из лактата на фоне повышенного потребления последнего. Вместе с тем авторы все же высказали совершенно справедливое, по нашему мнению, предположение, разрешающее все противоречия, о рециклировании значительного количества пирувиновой кислоты, образующейся из молочной, через дикарбоновые кислоты.

Подобное рециклирование может осуществляться в открытых в последние годы так называемых «futile» циклах («пустых», или «расточительных»), связанных с реакциями глюконеогенеза [Юровицкий Ю. Г. и др., 1976]. В основе главного «пустого» цикла лежит рециклирование фосфоенолпирувиновой кислоты, т. е. в ходе цикла существенное количество этой кислоты, образованное в процессе глюконеогенеза из пирувиновой (молочной) кислоты вместо дальнейшего превращения в глюкозу снова образует пируват (рис. 15).

Таким образом происходит на первый взгляд бесполезное циклическое превращение субстратов глюконеогенеза, которое, кроме того, сопровождается затратами энергии в пируваткарбоксилазной и ФЕП-карбоксикиназной реакциях. «Пустой» цикл может возникнуть и в системе взаимопревращений фруктозо-1,6-дифосфата и Ф-6-Ф, катализируемых двумя различными ферментами — фруктозо-1,6-дифосфатазой и фосфофруктокиназой.

Физиологическое значение «пустых» циклов только начинает выясняться. Возможно, эти циклы играют роль в продукции тепла в организме [Newsholm E., Crabtree B., 1976] или повышают эффективность метаболической регуляции [Юровицкий Ю. Г. и др., 1976; Newsholm E., Crabtree B., 1976]. Функционирование подобных циклов вполне вероятно и при физических нагрузках, как это предположили G. Brooks и соавт.

Количество пирувата, подвергающегося рециклированию, в различных условиях может изменяться, что, по-видимому, определяется потребностью организма в глюкозе. Например, в печени крыс в сытом состоянии отношение количества рециклирующего пирувата к его количеству, превращающемуся в глюкозу на пути глюконеогенеза, составляет 3,9, а в голодном состоянии всего 0,4 за счет резкого усиления синтеза глюкозы [Friedman D. et al., 1971]. Основываясь на таких результатах, можно предположить, что физиологическое значение «пустых» циклов при достаточно интенсивных физических нагрузках может частично заключаться в утилизации лактата без сопутствующего синтеза глюкозы, в котором при подобных кратковременных нагрузках нет большой надобности.

При наиболее интенсивных нагрузках в качестве источника энергии активно используется мышечный гликоген, а глюкоза не играет основной роли [Яковлев Н. Н., 1974]. Это объясняется, вероятно, необходимостью затраты энергии при утилизации глюкозы в гексокиназной реакции, а при интенсивных нагрузках почти вся полезная энергия расходуется непосредственно в механизме мышечных сокращений. Кроме того, вследствие активного распада гликогена в мышцах увеличивается содержание Г-6-Ф — ингибитора гексокиназы [Hirche H. et al., 1970]. Вот почему при интенсивных нагрузках ресинтез глюкозы в процессе глюконеогенеза не имеет решающего значения. При этом основная роль глюконеогенеза, вероятно, заключается именно в утилизации молочной кислоты, в том числе в «пустых» циклах, поскольку избыточное повышение в крови концентрации глюкозы — мощного метаболического регулятора, было бы нежелательным, в частности, из-за ингибирующего влияния глюкозы на глюконеогенез.

Мы специально подробно останавливаемся на роли глюконеогенеза при субмаксимальных нагрузках, поскольку она недооценивается, возможно, из-за отсутствия учета доли пирувата, рециклирующего в «пустых» циклах. Между тем глюконеогенез представляется нам единственным практически значительным путем утилизации продуцируемого лактата, кроме его окисления в самих работающих мышцах. Окисление экзогенной молочной кислоты в работающих мышцах, которые сами продуцировали лактат, было показано в опытах с меченым L(+)-лактатом [Jorfeldt L., 1970].

Однако образовавшаяся молочная кислота полностью окислиться в сокращающихся мышцах, особенно при субмаксимальных нагрузках, конечно, не может и поэтому накапливается и выделяется кровь, в которой концентрация ее также повышается. С кровью лактат поступает в различные органы, где и может утилизироваться. Естественно, чем эффективнее утилизация лактата, тем меньше повышается его содержание в крови и тем легче он переносится в кровь из мышечных клеток.

Выдвигалось предположение, что продуцированный в сокращающихся мышцах и выделенный в кровь лактат может переноситься в неработающие мышцы и в них окисляться. Однако в специально проведенном исследовании J. Poortman и соавт. (1978) обнаружили, что только 5% образованного лактата окисляется в неработающих мышцах. Это, вероятно, объясняется низкой активностью в них цикла Кребса в состоянии относительного покоя вследствие высокой концентрации АТФ, являющейся ингибитором ключевых ферментов данного цикла [Atkinson D., 1965]. Кроме того, окислению лактата в мышцах несколько препятствует относительно низкая активность в них Н-изофермента (В<sub>4</sub>) ЛДГ, осуществляющего превращение молочной кислоты в пировиноградную [Cahn R. et al., 1962].

Часть продуцированной молочной кислоты может окисляться в сердце, чему способствует высокая активность в миокарде Н-формы ЛДГ [Cahn R. et al., 1962]. Но масса сердца мала (около 2% от массы мышц), поэтому окисление большого количества лактата в сердце невозможно. Кроме того, при интенсивных нагрузках сердце не успевает, по-видимому, окислять даже собственный пируват, о чем свидетельствует усиление образования и выброса аланина.

Из других органов, которые обладают высокой окислительной способностью и могут окислять молочную кислоту, приносимую с кровью, следует отметить печень и почки. Часть лактата окисляется в этих органах, однако значительно большую роль играет, несомненно, его утилизация на пути глюконеогенеза.

Следующая роль глюконеогенеза при мышечных нагрузках и в период восстановления заключается в осуществлении ресинтеза углеводов, расходуемых в процессе энергообеспечения работы. Подобная роль обусловлена довольно ограниченными запасами углеводов в организме: в печени содержится 5% гликогена в расчете на ее сырую массу, а в скелетных мышцах до 1% [Krebs H., 1972]. Однако именно истощение углеводных запасов является одним из главных факторов, лимитирующих работоспособность (см. главу I).



Количество глюкозы, потребляемое мышцами при нагрузках, повышается в 6—20 раз по сравнению с уровнем, характерным для состояния покоя — 20—25 мг/мин [Wahren G., 1977]. Продукция определенного количества глюкозы необходима и для снабжения таких органов и тканей, как мозг и клетки крови, которые потребляют глюкозу во время работы в темпе, по крайней мере не меньшем, чем в покое [Wahren G., 1977]. При длительных нагрузках умеренной мощности доля глюкозы в окислении углеводов возрастает до 75—90%, предохраняя от расходования мышечный гликоген [Wahren G., 1977].

Наибольший вклад в изучение глюконеогенеза при физической нагрузке внесли работы Р. Felig, G. Wahren (1974), G. Wahren (1977), Р. Felig (1977), в которых четко установлен факт усиления синтеза глюкозы в печени из лактата и других субстратов при мышечных нагрузках. По мере постепенного истощения запасов гликогена в печени во время работы глюконеогенез становится главным путем продукции глюкозы. В печени его относительный вклад в образование глюкозы резко увеличивается, а абсолютный темп повышается не менее чем в 3 раза по сравнению с состоянием покоя [Ahlborg G. et al., 1974]. Экстракция лактата из крови усиливается в 2 раза [Wahren G., 1977]. Таким образом, и при длительных нагрузках роль глюконеогенеза заключается не только в ресинтезе глюкозы, но и в утилизации лактата, вследствие чего и не повышается его концентрация в крови при подобных нагрузках.

Важным субстратом глюконеогенеза при продолжительных нагрузках становится глицерол, экстракция которого из крови увеличивается в 10 раз [Wahren G., 1977] и который может обеспечить синтез до 20% продуцируемой глюкозы. Усиленная утилизация глицерола обусловлена увеличением его содержания в крови [Issekutz B. et al., 1970] в результате липолиза, активно протекающего в жировой ткани под влиянием повышенных концентраций гормонов и нейромедиаторов, обладающих липолитическим действием — кортикотропина, глюкокортикоидов, адреналина, норадреналина, глюкагона, СТГ [Gollnick P., 1977]. НЭЖК, образующиеся вместе с глицеролом в процессе липолиза, служат наряду с углеводами важным источником энергии при длительных нагрузках [Яковлев Н. Н., 1974; Issekutz B. et al., 1970].

Рассматривая значение глюконеогенеза в ресинтезе глюкозы, необходимо отметить и его роль в перераспределении углеводов во время физической нагрузки. При длительных нагрузках, характеризующихся прогрессирующим истощением запасов гликогена в печени, а затем и в работающих мышцах, перераспределение гликогена в виде глюкозы из неработающих мышц в работающие весьма желательно. Однако подобное перераспределение невозможно из-за крайне низкой активности Г-6-Фазы в мышцах [Krebs H., 1963]. Тем не менее возможность опосредованного перераспределения имеется. Эта возможность связана с распадом гликогена в неработающих мышцах до пировиноградной кислоты, образующей лактат или аланин, которые выделяются в кровь и затем в процессе глюконеогенеза превращаются в глюкозу.

Распад гликогена в неработающих мышцах, очевидно, стимулируется повышенными при нагрузках концентрациями катехоламинов. Превращению пировиноградной кислоты в молочную кислоту или в аланин способствует низкая активность цикла Кребса в неработающих мышцах, а следовательно, окисление малого количества пирувата. Кроме того, очень низкая активность цикла Кребса вообще свойственна так называемым «белым» или «быстрым» мышечным волокнам, предназначенным для выполнения наиболее интенсивных видов работы и представленным в большей или меньшей пропорции в различных мышцах (см. главу I). При длительных нагрузках эти волокна принимают малое участие в работе и становятся возможным опосредованное перераспределение из них гликогена в активно функционирующие при подобных нагрузках «красные» или «медленные» волокна. Перераспределение в работающие мышцы, опосредованное через глюконеогенез, по мнению некоторых авторов, является одним из главных путей метаболизма мышечного гликогена [Issekutz B. et al., 1970].

## **Значение сопряжения глюконеогенеза с глюкозо-аланиновым циклом и обменом глутамина при мышечной нагрузке и в период восстановления**

Глюконеогенез обеспечивает поддержание физической работоспособности не только путем ресинтеза и перераспределения углеводов и утилизации продуцированной кислоты, но в определенной степени и за счет предотвращения образования лактата в мышцах благодаря функционированию связанного с глюконеогенезом глюкозо-аланинового цикла (см. главу I).

Выявлению роли глюкозо-аланинового цикла при мышечных нагрузках способствовало постепенное накопление данных об особом значении аланина среди всех аминокислот в обменных процессах при физической нагрузке. Так, было установлено, что аланин является единственной аминокислотой, выделяющейся при нагрузках из мышц в кровь в количествах, значительно превышающих не только ее потребление, но и содержание в мышцах, в том числе в мышечных белках. Это означает активный синтез аланина в мышцах *de novo*. Между содержанием в крови пировиноградной кислоты и аланина во время работы и в период восстановления обнаружена четкая прямая корреляция, указывающая на образование аланина из пирувата [Felig P., Wahren G., 1974]. Поскольку образование пирувата по мере повышения мощности нагрузки возрастает вследствие усиления потребления углеводов, то и увеличение концентрации аланина в крови параллельно становится большим от 20% при малой и до 500% при максимальной нагрузке [Felig P., Wahren G., 1974].

Захват аланина печенью из крови повышается, причем в значительно большей степени по сравнению с другими аминокислотами [Felig P., 1973; Wahren G., 1977]. Частично это объясняется более сильной активацией глюкостероидами и глюкагоном именно экстракции аланина печенью [Felig P., Wahren G., 1974]. В свою очередь аланин стимулирует секрецию в кровь активатора глюконеогенеза — глюкагона [Felig P., Wahren G., 1974]. Около 90% аланина при различных его концентрациях вступает на путь глюконеогенеза. Среди всех аминокислот темп глюконеогенеза из аланина в печени самый высокий [Felig P., 1973]. Аланин, кроме того, активирует глюконеогенез из лактата [Ozand P. et al., 1978]. Активность аланинаминотрансферазы в печени заметно повышается [Bury A. A., 1977].

Трансаминирование пирувата в аланин происходит не только в мышцах, но и в сердце, а также в клетках крови, которые могут приносить в печень до 25—30% всего количества аланина [Felig P., Wahren G., 1974]. Большое количество аланина образуется в кишечнике при потреблении глутамина, синтезируемого в мышцах, особенно при физических нагрузках [Felig P., 1973].

Трансаминированию пировиноградной кислоты в аланин в мышцах способствует высокое содержание в них в свободном виде донора аминокислот — глутаминовой кислоты [Krebs H., 1972]. Данная аминокислота, кроме того, активно экстрагируется мышцами из крови [Ruderman N., 1975].

Перенос в печень с аланином аминогрупп из мышц и, следовательно, предотвращение образования весьма токсичного аммиака в мышцах — другая важная роль глюкозо-аланинового цикла при физической деятельности [Felig P., 1973; Felig P., Wahren G., 1974]. В печени же аминогруппы идут на синтез нетоксичной мочевины. Потенциальная возможность образования аммиака в повышенных количествах во время работы существует вследствие усиленно:о окисления в мышцах в качестве дополнительного источника энер-

гия аминокислот с разветвленной цепью — валина, лейцина и изолейцина, которые выделяются в кровь некоторыми органами, в частности печенью, и экстрагируются мышцами. Перед этапом окисления данные аминокислоты превращаются в соответствующие кетокислоты; трансаминируя при этом пировиноградную кислоту, они образуют аланин [Felig P., 1973].

В результате тренировки мощность цикла возрастает, о чем свидетельствует значительное повышение активности аланинаминотрансфераз [Mole P. et al., 1973]. Именно усилением синтеза аланина из пировиноградной кислоты можно объяснить тот факт, что в тренированном организме по сравнению с нетренированным происходит меньшее накопление молочной кислоты при нагрузке, одинаковой не только по абсолютной, но и по относительной мощности (в процентах  $\text{VO}_2 \text{ макс}$ ), т. е. при одинаковой скорости образования пировиноградной кислоты в процессе гликолиза [Mole P. et al., 1973].

Сходную роль с аланином в удалении из мышц аминокрупп при физической деятельности играет глутамин [Felig P., 1973], утилизация которого также связана с реакциями глюконеогенеза. Синтез глутамина в мышцах протекает довольно интенсивно, возможно, вследствие недостаточной мощности глюкозо-аланинового цикла для переноса аминокрупп всех распадающихся аминокрупп. Как указывалось, образованный и выделенный в кровь глутамин утилизируется в тонком кишечнике, формируя при этом значительное количество аланина, вступающего затем на путь глюконеогенеза в печени. Кроме того, глутамин активно утилизируется в почках, образуя  $\alpha$ -кетоглутаровую кислоту — один из главных субстратов глюконеогенеза в данных органах. Отщепляющиеся от глутамина и далее от глутаминовой кислоты аминокруппы образуют в конечном итоге ионы аммония, выделяемые с мочой. При образовании ионов аммония используются ионы водорода, что облегчает их выведение из организма и является благоприятным фактором для поддержания работоспособности вследствие уменьшения ацидоза.

Аммиониогенез в почках из глутамина управляется, следовательно, процессом глюконеогенеза, поскольку утилизация  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты во время этого процесса способствует глутаматдегидрогеназной реакции, а та в свою очередь глутаминазной реакции за счет уменьшения концентрации глутаминовой кислоты — ингибитора глутаминазы. Однако в исследованиях, выполненных в состоянии покоя, корреляция между активностями глюконеогенеза и аммиониогенеза в почках не всегда обнаруживается [Roxe D. et al., 1973]. Подобные результаты можно объяснить тем, что в покое большая часть аммиака продуцируется в почках, как и в других органах, не в глутаминазной и глутаматдегидрогеназной реакциях, а в цикле пуриновых нуклеотидов [Lowenstein J., 1972]. Физическая же деятельность сопровождается активацией глюконеогенеза и должна поэтому усиливать аммиониогенез в почках именно из глутамина, усиленно образуемого в мышцах.

Обсуждая значение глюкозо-аланинового цикла, следует указать еще на одну функцию этого цикла, выполнение которой возможно только в период восстановления после окончания нагрузки. Речь идет о синтезе гликогена на пути глюконеогенеза непосредственно в мышцах. Казалось бы, согласно общепринятому положению, глюконеогенеза в мышцах не происходит вследствие отсутствия в них специфического глюконеогенного фермента — пируваткарбоксилазы [Soruttin M., Utten M., 1968]. Тем не менее относительно недавно отдельные авторы [McLane J., Holloszy J., 1979; Hermansen L., Vague O., 1979] обнаружили в период восстановления после интенсивной нагрузки синтез гликогена в мышцах из образованной во время работы молочной кислоты.

Авторы не объяснили механизм данного явления. По нашему мнению, он может быть связан именно с глюкозо-аланиновым циклом следующим образом (рис. 16): в период восстановления, когда нагрузка прекращается и активность гликолиза резко снижается, накопившаяся в мышцах молочная кислота превращается в пировиноградную, а та в свою очередь трансаминируется с глутаминовой кислотой в аланин. Образовавшаяся из глутаминовой  $\alpha$ -кетоглутаровая кислота после окисления в цикле Кребса до щавелевоуксусной кислоты может уже вступать на путь синтеза гликогена, поскольку

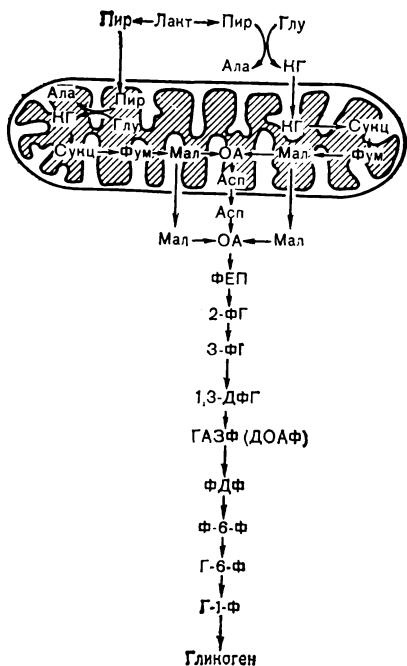


Рис. 16. Предполагаемый ход реакций глюконеогенеза непосредственно в мышце после физической нагрузки. На схеме показан возможный ход реакций с участием как цитозольной, так и митохондриальной формы аламинотрансферазы. Обозначения те же, что на рис. 14.

такие ферменты глюконеогенеза, как ФЕП-карбоксикиназа и фруктозо-1,6-дифосфатаза в мышцах имеются [Lowenstein J, 1972].

Непосредственно во время работы, особенно при интенсивных нагрузках, подобные реакции протекают, так как синтез гликогена должен подавляться альтернативным активно идущим процессом гликолитического распада углеводов. Этому должно способствовать и усиленное выделение при мышечной деятельности ионов кальция — мощных ингибиторов фруктозо-1,6-дифосфатазы [Clark M. et al., 1973]. Кроме того, при выполнении работы в мышцах не хватит энергии для обеспечения энергозависимого глюконеогенеза. Таким образом, представленные данные свидетельствуют о большой роли глюконеогенеза при физической нагрузке и в период восстановления. Однако оставалось неизвестным, какова величина реального вклада этого метаболического пути в поддержании работоспособности и процессе ее восстановления.

## Глюконеогенез и физическая работоспособность

Нами была предпринята попытка оценить в эксперименте роль глюконеогенеза в поддержании работоспособности при субмаксимальной нагрузке до отказа и в процессе восстановления после подобной нагрузки. Как уже отмечалось, значение глюконеогенеза при физической деятельности субмаксимальной мощности недооценивается. Однако оно очень ярко проявилось в наших опытах с использованием триптофана — специфического ингибитора данного метаболического пути.

Триптофан *in vivo*, но не *in vitro* в широком диапазоне доз избирательно и полностью блокирует один из ключевых ферментов глюконеогенеза — ФЕП-карбоксикиназу [Ray P. et al., 1966]. Ингибирование фермента обуславливает, например, многократное повышение в печени концентраций глюконеогенных интермедиатов на стадиях до ФЕП-карбоксикиназной реакции и резкое снижение количества интермедиатов на стадиях после этой реакции.

Введение триптофана животным сразу по окончании субмаксимальной нагрузки до отказа в одной из доз, вызывающих максимальный ингибирующий эффект (125 мг/кг), замедлило восстановление работоспособности: если в контрольной группе после 1 ч отдыха длительность повторного пробега на третбане составила 43% от исходного показателя, то на фоне действия триптофана в 3 раза меньше (14%) (рис. 17).

Через 1 ч после нагрузки до отказа в опытной группе отмечалось также меньшее снижение содержания в крови молочной кислоты, накопившейся во время работы, что свидетельствует о замедлении ее утилизации. Запасы гликогена в мышцах крыс, получивших триптофан, были восстановлены в меньшей степени по сравнению с контролем, а гликогеновый резерв печени, уже резко сократившийся при нагрузке, не только не восстанавливался, но, наоборот, практически весь израсходовался, вероятно, на поддержание необходимого уровня глюкозы в крови в условиях блокированного глюконеогенеза. Тем не менее концентрация глюкозы в плазме подопытных животных была достоверно ниже, чем в контроле. Следует отметить, что яркий эффект триптофана наблюдался при его использовании в той минимальной дозе, которая вызывает полное блокирование фермента.

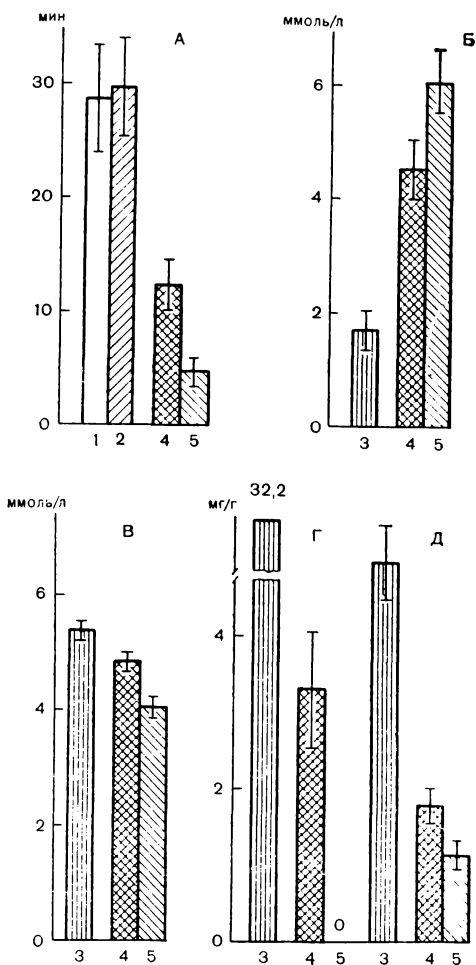


Рис. 17. Восстановление работоспособности и некоторых показателей углеводного обмена у крыс через 1 ч после истощающей нагрузки и введения триптофана (125 мг/кг).

А — длительность бега; Б, В — концентрация соответственно лактата и глюкозы в крови; Г и Д — содержание гликогена в печени и мышцах. 1, 2 — длительность исходного, 4, 5 — повторного пробега в контрольной и опытной группах соответственно, 3, 4, 5 — показатели в интактной, контрольной и опытной группах.

Триптофан не только нарушал течение восстановительного периода, но, несомненно, оказывал отрицательное влияние на работоспособность и непосредственно при повторной нагрузке. На это может указывать установленное нами уменьшение длительности бега крыс более чем в 2 раза при профилактическом введении триптофана незадолго до субмаксимальной нагрузки.

Таким образом, блокада глюконеогенеза приводит к снижению физической работоспособности и к замедлению её восстановления после тяжелых нагрузок. Возникал вопрос, а как отразится на работоспособности активация данного процесса. Ответ на подобный вопрос был получен в опытах с общеизвестными активаторами глюконеогенеза — глюкокортикоидными гормонами, в частности гидрокортизоном.

Активирующее влияние глюкокортикоидов на глюконеогенез заключается прежде всего в усилении синтеза всех ферментов глюконеогенеза. Кроме того, глюкокортикоиды стимулируют синтез трансаминаз, в частности аламинотрансферазы [Виру А. А., 1981], что также способствует активации глюконеогенеза. Усиливается и синтез триптофанооксигеназы [Виру А. А., 1981], разрушающей ингибитор глюконеогенеза триптофан.

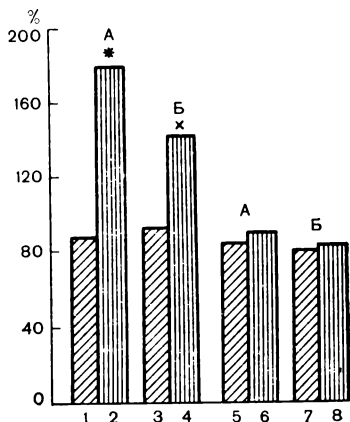
Уже давно известны данные о наличии связи между активностью глюкокортикоидного звена гипофизарно-адреналовой системы и уровнем мышечной работоспособности. Эти данные обобщены в монографии А. А. Виру (1977). В ней также приведены данные ряда авторов о повышении физической выносливости при введении в организм глюкокортикоидов, в том числе результаты работы В. Issekutz, М. Allen (1971), в которой параллельно оценивалось влияние метилпреднизолона на длительность бега собак на третбане и продукцию глюкозы в печени. Авторами было установлено, что метилпреднизолон в 2 раза увеличил выносливость животных, при этом продукция глюкозы печенью возросла также в 2 раза, очевидно, за счет активации глюконеогенеза.

Повышение работоспособности глюкокортикоидами можно, конечно, пытаться объяснить самыми различными эффектами этих гормонов в организме. Однако ниже приведены данные, свидетельствующие о решающей роли активации глюконеогенеза глюкокортикоидами в повышении физической выносливости и ускорении процесса восстановления после нагрузок. Опыты были проведены на крысах с использованием гидрокортизона ацетата в дозе 50 мг/кг (внутрибрюшинно), которая значительно усиливает глюконеогенез из всех прекурсоров глюкозы [Kendrych J., Morez B., 1972].

Согласно полученным данным, гидрокортизон при введении по окончании нагрузки на третбане до отказа проявил выраженную восстановительную активность и вызвал развитие яркого феномена суперкомпенсации после 24—48 ч отдыха, когда работоспособность при повторном пробеге более чем в 2 раза превышала исходную величину. При профилактическом введении за 1 ч до нагрузки действие гормона также было положительным: длительность бега увеличивалась на 70%, а при подобном введении перед повторной нагрузкой до отказа, выполнявшейся после 24 ч отдыха, работоспособность повышалась

Рис. 18. Влияние гидрокортизона — ацетага (50 мг/кг) и актиномицина D (250 мкг/кг) на работоспособность и активность глюконеогенеза в почках крыс. Актиномицин D и гидрокортизон вводили за 1 ч до повторной нагрузки, выполнявшейся через 24 ч после исходной. В качестве субстрата глюконеогенеза использовали лактат. В данном и последующих рисунках: отличие от контроля достоверно\* — при  $p < 0,01$ , x — при  $p < 0,05$ .

А — длительность повторного пробега в процентах к исходному, Б — активность глюконеогенеза в процентах к показателю в интактной группе, 1, 3 — контроль; 2, 4 — гидрокортизон, 5, 7 — актиномицин D; 6, 8 — актиномицин D и гидрокортизон совместно.



еще больше (в 2 раза), что, очевидно, отражало усиление эффекта гидрокортизона естественно протекающими восстановительными процессами в период восстановления.

Гормон, кроме того, уменьшал накопление молочной кислоты в крови при нагрузке и препятствовал снижению концентрации глюкозы. Эти сдвиги легко можно было связать с активацией глюконеогенеза, которая действительно наблюдалась в коре почек (см. рис. 18) и, очевидно, в печени.

Взаимосвязь между влиянием гидрокортизона на работоспособность и глюконеогенез в определенной степени проявилась в опытах с использованием актиномицина D — избирательного ингибитора процесса транскрипции. Актиномицин D блокирует синтез РНК за счет связывания с молекулой ДНК и предотвращения тем самым считывания информации ДНК-зависимой РНК-полимеразой [Ашмарин И. П., Ключарев Л. А., 1975]. Вторично подавляется и протеинсинтез. Вследствие весьма высокой избирательности действия актиномицин D относится к очень ценным анализаторам: по словам И. П. Ашмарина и Л. А. Ключарева (1975), «трудно назвать другой ингибитор транскрипции и биосинтеза белка, который бы оказался столь полезным в молекулярно-биологических исследованиях».

В наших опытах при введении животным актиномицина D перед введением гидрокортизона полностью устранялось положительное влияние гормона и на работоспособность, и на глюконеогенез (см. рис. 18). При этом, очевидно, ингибитор вызывал только специфический эффект блокады вновь активируемых на уровне транскрипции протеинсинтетических реакций и не действовал токсически на организм, поскольку в использованной дозе 250 мг/кг сам по себе он не оказал влияния на изучаемые показатели.

Как известно, активация протеинсинтеза глюкокортикоидами также на уровне транскрипции проявляется в организме практически исключительно в печени и почках [Вир А. А., 1981] имен-

но усилением синтеза ферментов глюконеогенеза и тесно связанных с данным процессом ферментов (трансаминаз, триптофаноксигеназы), что уже отмечалось выше. В других органах глюкокортикоиды либо существенно не влияют на протеинсинтез, либо вызывают катаболический или антианаболический эффект, как например, в мышцах [Виру А. А., 1977]. Это обстоятельство наряду с установленной нами параллельной блокадой актиномицином D повышения работоспособности и активности глюконеогенеза гидрокортизоном позволяло с большой долей вероятности полагать, что положительное влияние глюкокортикоидов на работоспособность опосредовано в основном именно через стимуляцию глюконеогенных реакций.

Таким образом, искусственно вызванное снижение активности глюконеогенеза сопровождается развитием утомления или значительным снижением физической работоспособности при субмаксимальных и, очевидно, менее интенсивных нагрузках. Наоборот, активация глюконеогенеза приводит к повышению работоспособности.

### **Экзогенные РНК как ценный инструмент изучения процессов протеинсинтеза при физической нагрузке**

Прямые доказательства решающей роли воздействия глюкокортикоидными гормонами на печень и почки в механизме повышения работоспособности были получены нами с помощью метода экзогенных РНК. Суть метода заключается в том, что РНК, выделенные из органов животного-донора, в которых был активирован синтез определенных информационных РНК (и-РНК) и соответствующих белков при введении животному-реципиенту того же биологического вида вызывают в гомологичных органах синтез функционально тождественных РНК и белков. Следовательно, происходит перенос из организма в организм воспроизводимой информации о состоянии протеинсинтеза в определенных органах.

Сам по себе метод экзогенных РНК не нов, он успешно используется в экспериментальной иммунологии, онкологии, эмбриологии, эндокринологии и т. д. Однако в исследованиях, посвященных физической деятельности, этот метод ранее не использовался. Против метода экзогенных РНК выдвигались возражения, сводившиеся в основном к отрицанию специфичности вызываемых эффектов или даже самой возможности проникновения в клетку молекул РНК в нераспавшемся состоянии, особенно *in vivo*. Тем не менее очень многими авторами показаны как проникновение высокополимерных РНК в клетки-мишени, так и выраженная специфичность их действия. Нет необходимости приводить все известные нам доказательства, поэтому мы сошлемся лишь на работы обзорного характера, в которых представлены и обсуждаются подобные доказательства, а также про-



тиворечащие им данные [Ляшенко В. А., 1972; Белоус А. М. и др., 1979; Villie D. et al., 1970; Fritze D. et al., 1976].

Метод экзогенных РНК использовался нами для оценки роли глюконеогенеза в механизме повышения физической работоспособности глюкокортикоидными гормонами, в частности гидрокортизоном. С помощью введения животным-реципиентам РНК из печени и коры почек животных, которым инъецировался гидрокортизон, мы рассчитывали воспроизвести у реципиентов только эффекты, опосредованные через активацию протеинсинтеза в этих органах, т. е. выделить их из многообразного действия гидрокортизона в организме донора и воспроизвести в чистом виде у реципиента.

Активирующее влияние глюкокортикоидов на протеинсинтез в печени и почках, заключающееся в усилении синтеза всех ферментов глюконеогенеза (см. выше), осуществляется за счет увеличения числа молекул соответствующих иРНК [Виру А. А., 1981]. Исходя из этого, имелись все основания полагать, что с помощью экзогенных РНК (эРНК) окажется возможным воспроизвести в печени и почках животных-реципиентов именно активирующее влияние глюкокортикоидов на глюконеогенез.

Выделение РНК из органов производилось с помощью одного из вариантов фенольно-термического метода [Тодоров И. Н. и др., 1967]. В большинстве опытов использовались тотальные клеточные РНК, поэтому первичная фенольно-термическая обработка гомогената ткани производилась при температуре 65°C, что позволяет сразу выделить все фракции РНК, в том числе наиболее важную фракцию — фракцию иРНК. При выделении РНК из печени гликоген отделялся высокоскоростным центрифугированием (20 000 об/мин).

После заключительного осаждения спиртом РНК растворялись в воде и спектрофотометрически при длине волны 265 нм определялась их концентрация в полученном растворе. Доза РНК, выделенных из печени и почек, при введении животным-реципиентам составляла в большинстве опытов 0,5 мг/кг. Вообще эРНК по результатам наших исследований вызывают свойственные им эффекты в широком диапазоне доз, начиная с 0,005 мг/кг. Печеночные РНК вводили реципиентам внутривенно, а почечные в некоторых опытах и РНК из других органов подкожно, чтобы обеспечить попадание в орган-мишень, минуя печень с ее мощными метаболизирующими системами.

Опыты проводили по той же схеме, которая использовалась при анализе взаимодействия гидрокортизона с актиномицином D, т. е. при введении гормона в период восстановления через 23 ч после субмаксимальной нагрузки до отказа. А еще через 1 ч после введения гидрокортизона, т. е. в момент, обычно соответствующий началу повторного пробега, у животных из печени и почек выделяли РНК, которые затем инъецировали крысам-реципиентам за 1 ч до повторной предельной работы, выполнявшейся после 24 ч отдыха. В части опытов животных через

1 ч после введения РНК забивали и в почках определяли активность глюконеогенеза. Параллельно оценивали эффект РНК, выделенных из гомологичных органов контрольных крыс.

Таким образом, выделение РНК у крыс-доноров и их введение крысам-реципиентам производилось практически в одном и том же временном интервале периода восстановления, что должно было гарантировать воспроизведение эРНК эффектов гидрокортизона именно в этом временном интервале. Согласно полученным нами экспериментальным данным, несоблюдение временных характеристик в опытах с эРНК неизбежно приводит к искажению результатов исследования, поскольку РНК, попавшие в организм реципиента «не в свою фазу», обычно не могут воспроизвести при этом эффекты, характерные для другой, «своей» фазы и лишь нарушают естественное течение метаболических процессов. Подобным обстоятельством, очевидно, объясняется значительная часть отрицательных результатов, получаемых в опытах с эРНК при изучении различных феноменов.

В наших экспериментах, проведенных с учетом хронобиологических сдвигов, метод эРНК показал всю свою ценность, позволив получить прямые доказательства большой роли печени и почек при физической нагрузке. С помощью каких-либо других известных методов таких доказательств получить невозможно.

В опытах было установлено, что РНК из печени и почек крыс-доноров, которым инъецировали гидрокортизон, даже при раздельном применении значительно повышали работоспособность крыс-реципиентов, а при совместном введении крысам-реципиентам практически полностью воспроизвели положительный эффект гормона (рис. 19). РНК из печени и почек контрольных животных не влияли на длительность бега крыс-реципиентов. Не вызвали никакого эффекта и РНК из других органов (головного мозга, скелетных мышц) крыс-доноров, получавших гидрокортизон.

Обнаруженные факты свидетельствуют о высокой специфичности действия эРНК и о решающей роли, которую играет активация протеинсинтеза в печени и почках в механизме повышения работоспособности на фоне гидрокортизона. У нас не остается сомнений в том, что эта активация заключается в усилении синтеза глюконеогенных ферментов, поскольку РНК из почек крыс опытной группы наряду с повышением работоспособности крыс-реципиентов активировали и процесс глюконеогенеза. РНК из других органов крыс-доноров, которым вводили гормон, а также РНК из любых органов контрольных животных какого-либо воздействия на данный процесс не оказывали (см. рис. 19).

Результаты опытов, впервые прямо продемонстрировавшие большую роль почек в поддержании физической работоспособности, подтвердили ранее высказанное Н. Krebs (1964) и J. Epton (1972) предположение об уравнивании функциональной роли почек и печени при мышечной нагрузке. Значение почечного глюконеогенеза при физических нагрузках до сих пор представ-

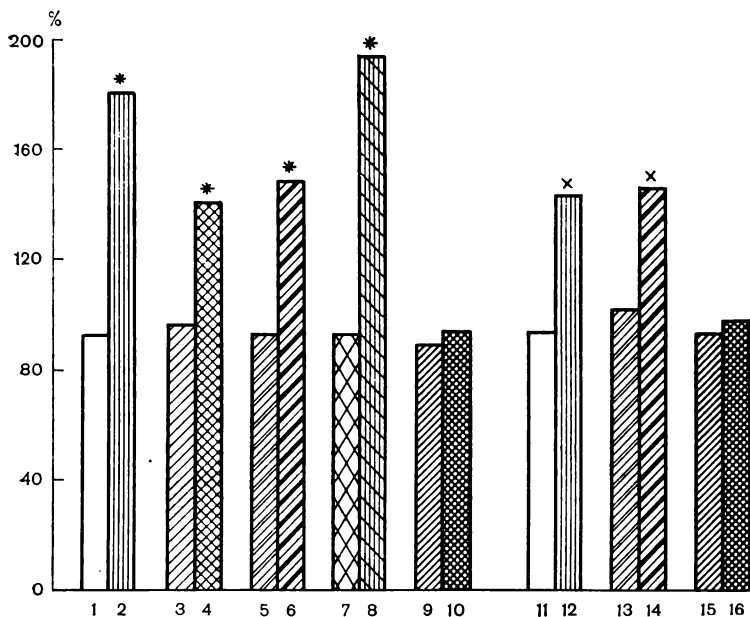


Рис. 19. Влияние экзогенных РНК из печени и почек крыс, получавших гидрокортизон, на физическую выносливость и активность глюконеогенеза в почках животных-реципиентов.

1—10 — длительность повторного пробега (в процентах к исходному); 11—16 — активность глюконеогенеза из лактата (в процентах к интактной): 1, 11 — контроль; 2, 12 — гидрокортизон (50 мг/кг); 3, 5, 7, 9, 13, 15 — РНК из органов контрольных крыс; 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 — РНК из органов крыс, получивших гидрокортизон; 3, 4 — РНК из печени; 5, 6, 13, 14 — РНК из почек; 7, 8 — РНК из печени и почек совместно; 9, 10, 15, 16 — РНК из мозга.

ляют предмет дискуссионный и мало изученный. Нам известно всего несколько работ, когда в опытах на крысах было установлено повышение активности почечного глюконеогенеза при мышечных нагрузках [Панин Л. Е. и др., 1979] и в процессе физической тренировки [Krebs H., Joshida F., 1963].

Некоторые авторы, изучая *in vivo* процесс глюконеогенеза в почках, не обнаружили заметного преобладания продукции глюкозы над ее потреблением [Churchill P. et al., 1973], на основании чего они высказывают сомнение в физиологической значимости данного процесса в целом. Однако эти исследования проводились на наркотизированных животных в состоянии полного покоя, когда потребность организма в глюкозе невелика и молочной кислоты образуется мало. В подобных условиях, как уже отмечалось, большая часть глюконеогенных интермедиатов может рециклировать в «пустых» циклах, чем и объясняется малое количество синтезируемой глюкозы.

Почки являются, вероятно, резервными органами глюконеогенеза, в которых данный процесс активируется особенно сильно

при различных экстремальных состояниях [Панин Л. Е. и др., 1979], характеризующихся уменьшением углеводных запасов, нарушением их утилизации или накоплением лактата в организме.

Сдвиги в организме при таком экстремальном воздействии, как тяжелая нагрузка субмаксимальной мощности, являются благоприятными для активации глюконеогенеза в почках не только из-за накопления в крови соответствующих субстратов (лактата и глутамина), но и вследствие развития ацидоза, вызываемого молочной кислотой. Ацидоз активирует глюконеогенез в почках путем повышения активности ключевого фермента — ФЕП-карбоксикиназы, что, вероятно, объясняется снижением при ацидозе концентрации ионов бикарбоната, являющегося ингибитором данного фермента [Alleyne G. et al., 1973]. При ацидозе по сравнению с алкалозом количество окисляемого лактата в почках снижается в 2 раза и большая его часть вступает на путь глюконеогенеза, количество окисляемого глутамина, наоборот, в 3 раза увеличивается [Leal-Pinto E. et al., 1973], что также приводит к усилению синтеза глюкозы, поскольку, как уже обсуждалось,  $\alpha$ -кетоглутаровая кислота, образующаяся из глутамина, утилизируется затем в реакции глюконеогенеза.

При менее интенсивных нагрузках, не сопровождающихся накоплением лактата в организме с развитием ацидоза, глюконеогенез также усиливается, поскольку он может активироваться только субстратами независимо от pH [Roxe D. et al., 1973]. А такие субстраты, как молочная кислота и глутамин, продуцируются при нагрузках любой мощности и даже в состоянии покоя, и отсутствие повышения их содержания в крови при умеренной и менее мощной нагрузке свидетельствует просто об их своевременной утилизации.

Возвращаясь к эффектам эРНК, следует отметить, что их роль как переносчиков специфической информации из организма донора в организм реципиента подтвердилась при дальнейшем изучении их действия. Так, при фенольно-термическом фракционировании препаратов тотальных клеточных РНК из печени и почек крыс, получавших гидрокортизон, было установлено наличие описанного выше специфического влияния на работоспособность и глюконеогенез главным образом у ядерной фракции, выделяющейся в температурном интервале 55—65°C на обогащенной иРНК и ее предшественниками [Белоус А. М. и др., 1974]. Ядерная фракция, выделенная при температуре 30—45°C, содержащая преимущественно рибосомальные РНК (рРНК) [Белоус А. М. и др., 1974], на изучаемые показатели почти не влияла. Цитозольная фракция (0—10°C) так же, как и ядерная фракция, полученная при температуре 55—65°C, повышала работоспособность и активировала глюконеогенез, что можно было связать с наличием иРНК в полисомах. Действительно, именно полисомальные РНК (пРНК), выделенные путем ультрацентрифугирования с последующей очисткой, оказались активным началом цитозольной фракции.

Таким образом, есть все основания полагать, что специфический эффект эРНК определяется действием фракции иРНК. Подобный вывод весьма интересен, так как указывает на роль иРНК в организме как мощных регуляторов протеинсинтеза и возможных переносчиков информации не только внутри клетки, но и между клетками.

Нуклеиновая природа переносчика информации получила дальнейшее подтверждение в опытах с использованием рибонуклеазы и трипсина. Обработка рибонуклеазой препаратов РНК из печени и почек животных, которым вводили гидрокортизон,

полностью устранила положительное влияние данных препаратов на работоспособность и глюконеогенез у крыс-реципиентов. Наблюдалась даже тенденция к снижению этих показателей, по-видимому, за счет некоторого подавления образовавшимися олигонуклеотидами процесса протеинсинтеза [Белоус А. М. и др., 1974]. Обработка препаратов РНК трипсином не изменила их биологической активности (рис. 20).

С учетом представленных доказательств, возможное предположение о стероидном «загрязнении» препаратов РНК (гидрокортизоном) кажется нереальным. Окончательно позволяют его отвергнуть результаты проведенных нами опытов с эРНК из печени и почек физически тренированных крыс, которым никакие средства не вводили. эРНК существенно повышали работоспособность крыс-реципиентов. Следовательно, частично воспроизводилось достигнутое крысами-донорами увеличение работоспособности, обусловленное, таким образом, в значительной степени повышением мощности глюконеогенеза, наблюдающимся во время тренировки [Krebs H., Yoshida T., 1963].

Принципиальный механизм действия эРНК заключается в активации в клетках органов-мишеней крысы-реципиента генетического аппарата с усилением синтеза собственных РНК и белков, поскольку эффекты эРНК полностью снимаются ингибитором транскрипции — актиномицином D (рис. 20). Активация генетического аппарата происходит, возможно, по типу дерепрессии [Villev D., 1969], причем эРНК, очевидно, избирательно усилива-

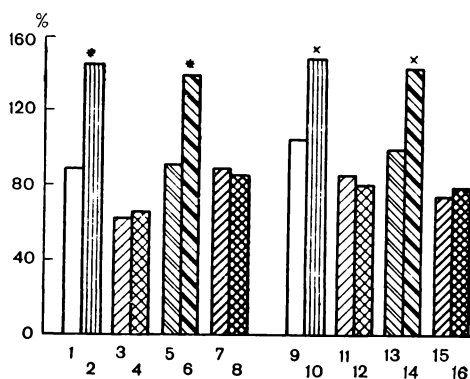


Рис. 20. Влияние рибонуклеазы, трипсина и актиномицина D на эффект экзогенных РНК.

1—8 — длительность повторного пробега крыс-реципиентов в процентах к исходному; 9—16 — активность глюконеогенеза в почках реципиентов в процентах к интактной (исходной); 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 — РНК из органов контрольных крыс; 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 — РНК из органов крыс, получавших гидрокортизон; 3, 4, 11, 12 — РНК, обработанные рибонуклеазой; 5, 6, 13, 14 — трипсином; 7, 8, 15, 16 — РНК актиномицином D.

ют работу определенных генов, функционально тождественных тем генам, на которых они были синтезированы сами в организме крысы-донора. Подобное действие объясняется, вероятно, структурным сродством эРНК к соответствующим участкам ДНК в гомологичных клетках крысы-реципиента. Отсюда и следует высокая специфичность переносимой и воспроизводимой информации.

Несмотря на приведенные данные, теоретически остается возможность предположить, что действующим началом препаратов эРНК являются олигопептиды, устойчивые к обработке фенолом и трипсином и вызывающие описанные специфические эффекты в чрезвычайно малых дозах — в несколько микрограммов. Тогда роль РНК может заключаться в стабилизации этих олигопептидов, чем и объясняется снятие вызываемых эффектов рибонуклеазой. Но при использовании препаратов эРНК в качестве переносчиков информации, как в наших опытах, природа переносчика не важна, поскольку обеспечивается специфичность переносимой информации. А эта специфичность, согласно полученным данным, не вызывает сомнений.

Таким образом, метод эРНК является ценным инструментом анализа процессов протеинсинтеза при физической нагрузке и, очевидно, в других ситуациях. Он позволяет из какого-либо сложного метаболического эффекта в организме выделить стадии, опосредованные через активацию синтеза РНК (белка) и изучать их в чистом виде после переноса и воспроизведения в гомологичных органах крысы-реципиента. Выделение РНК из определенных органов крысы-донора и их действие на те же органы-мишени крысы-реципиента дает возможность оценить, в том числе на уровне целого организма, ту роль, которую играет активация протеинсинтеза в данных органах.

Теоретически эРНК могут использоваться и как фармакологические средства для направленной регуляции метаболизма, а следовательно, и функций. Однако применение их у человека в настоящее время затруднено, поскольку вследствие наличия видовой специфичности, подтверждающейся также и имеющимися у нас экспериментальными данными, источником эРНК может быть только человек. При более полном раскрытии структуры и функции иРНК, совершенствовании методов химического синтеза и создании фармацевтических форм, защищающих препарат от разрушения при доставке в орган-мишень, в том числе после приема через рот, в будущем могут быть разработаны эффективные фармакологические средства, подобные эРНК. На перспективность таких средств указывают большинство авторов, изучающих эту проблему [Ляшенко В. А., 1972; Белоус А. М. и др., 1974; Vilee D., 1969].

Использование эРНК как ценного инструмента анализа позволило нам получить прямые доказательства большой роли печени и почек при физической деятельности, которые в совокупности со всеми другими приведенными данными практически не ос-

тавляют возможности для предположений о каком-либо ином главном механизме повышения и восстановления работоспособности глюкокортикоидами в наших опытах, помимо активации глюконеогенеза. Подтвердилась, следовательно, и наша гипотеза о фармакологической активации глюконеогенеза как об эффективном способе повышения, а также восстановления физической работоспособности после тяжелых нагрузок.

Однако необходимо отметить, что глюкокортикоидные гормоны не могут рассматриваться в качестве перспективных средств для подобного применения, так как за счет своего многообразного действия в организме они неизбежно будут вызывать, особенно при неоднократном использовании, хорошо известные и очень серьезные побочные действия: сильное угнетение функций надпочечников и кроветворения, подавления иммунной системы и регенераторной способности слизистых оболочек вплоть до изъязвления и др. Кроме того, активирующее действие глюкокортикоидов на синтез глюконеогенных ферментов при повторных введениях в организм резко ослабевает [Шапот В. С., Блинов В. А., 1975].

### **Влияние актопротекторов и психоэнергизаторов на процесс восстановления работоспособности после физической нагрузки**

В настоящем разделе представлены экспериментальные данные о влиянии на восстановление работоспособности животных после субмаксимальной мышечной нагрузки ряда актопротекторов — производных бензимидазола и солей гутимина с субстратами цикла Кребса и психоэнергизаторов — ацефена, панклара, мефексамида и его производных. Эксперименты проводились на той же модели физической нагрузки, которая была описана в предыдущих главах (бег крыс на третбане). Исследуемые препараты вводили животным сразу после нагрузки до отказа. Затем отдельные группы крыс совершали повторную работу до полного утомления после различных интервалов отдыха, т. е. у каждой группы крыс был свой определенный интервал между исходной и повторной нагрузкой, что позволяло оценить выносливость животных в каждой изучаемой временной точке периода восстановления и охарактеризовать весь процесс восстановления в целом. Эффекты актопротекторов и психоэнергизаторов исследовали в тех же интервалах доз, как и при профилактическом введении (см. главу III).

Полученные результаты показали, что влияние изучаемых препаратов на процесс восстановления работоспособности животных после субмаксимальной нагрузки до отказа носит фазный характер. Это, очевидно, является отражением фазности самого восстановительного процесса. В наших экспериментах было установлено (по обобщенным данным контрольных групп) наличие

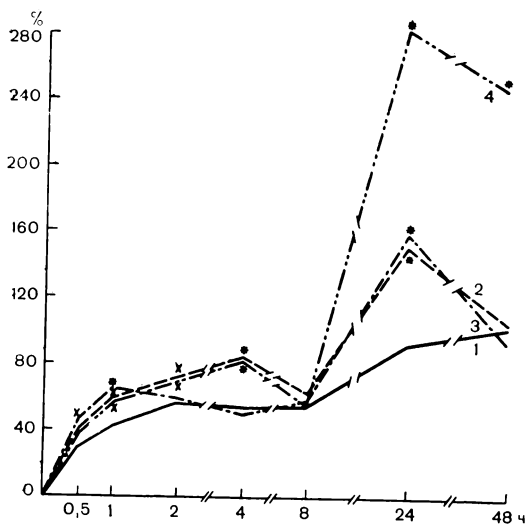


Рис. 21. Влияние психостимуляторов ацефена, мефексамида и Р-191 (производное мефексамида) на процесс восстановления работоспособности крыс после истощающей субмаксимальной нагрузки.

1 — контроль; 2 — мефексамид (25 мг/кг); 3 — ацефен (25 мг/кг); 4 — Р-191 (25 мг/кг). По оси абсцисс — время от исходной до повторной нагрузки; по оси ординат — длительность повторного пробега в процентах по отношению к исходному.

трех различных фаз в период восстановления, в которых и эффект препаратов значительно различался (рис. 21 и 22).

Ранняя фаза — фаза быстрого восстановления работоспособности — включает первые 2 ч после нагрузки до отказа. При этом работоспособность увеличивается практически от 0 до 57% исходной величины. Промежуточная фаза — фаза стабилизации работоспособности на уровне 53—57% охватывает интервал от 2 до 8 ч и возможно, несколько более отдаленные сроки периода восстановления. Она переходит в позднюю фазу — фазу постепенного восстановления работоспособности до исходного показателя, достигаемого после 48 ч отдыха.

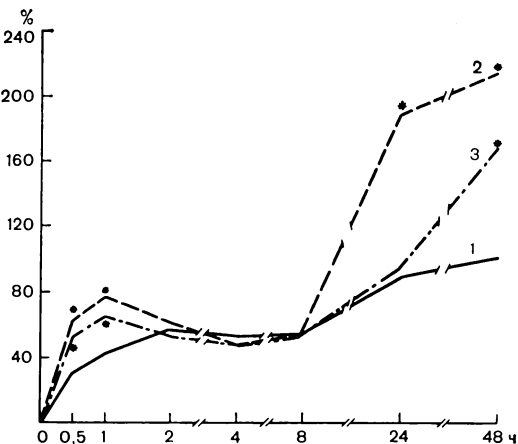
Полученная кривая, характеризующая процесс восстановления физической работоспособности организма, несколько отличается от постепенно повышающейся синусоидальной кривой, предположенной Г. Р. Фольбортом: мы не наблюдали фаз повторного снижения работоспособности и суперкомпенсации. Это, возможно, объясняется спецификой восстановительного процесса после такой очень тяжелой нагрузки, которой подвергались животные в наших экспериментах. Тем не менее фазность периода восстановления и в данных опытах отмечалась достаточно отчетливо. При введении же изучаемых препаратов она проявилась значительно более ярко с общими для действия всех средств закономерностями, а также с особенностями, присущими эффектам отдельных групп и соединений (см. рис. 21, 22).

Общим для всех без исключения препаратов оказалось то, что они ускоряют процесс восстановления работоспособности в интервалах времени, приблизительно соответствующих ранней и поздней фазам периода восстановления, охарактеризованным



Рис. 22. Влияние актопротекторов гутимина-сукцината и Р-148 на процесс восстановления работоспособности крыс после истощающей субмаксимальной нагрузки.

1 — контроль; 2 — Р-148 (20 мг/кг); 3 — гутамин-сукцинат (40 мг/кг). Обозначения те же, что на рис. 20.



выше. В промежуточной же фазе также для всех препаратов свойствен временной интервал, в котором они не влияют на работоспособность, т. е. достигнутый в ранней фазе положительный эффект исчезает, чтобы затем в поздней фазе появиться снова.

Оценивая эффект изучаемых средств в ранней фазе периода восстановления, следует признать его весьма существенным: восстановление работоспособности ускоряется почти в  $1\frac{1}{2}$ —2 раза. Если в контроле после 1 ч отдыха длительность бега животных составляет 41% от исходного показателя, принятого за 100%, то на фоне действия препаратов работоспособность достигает уровня 59 (мефексамид) — 77% (Р-148).

В поздней фазе периода восстановления ускорение восстановительного процесса препаратами приводит к развитию выраженного феномена суперкомпенсации, когда работоспособность начинает превышать более чем в  $1\frac{1}{2}$ —2 раза исходную величину, к которой в этой фазе приближается и лишь в конце ее достигает контрольный показатель. При этом выявилось и определенное различие в эффектах психоэнергизаторов и актопротекторов, психоэнергизаторы вызывают пик суперкомпенсации после 24 ч отдыха, затем их действие в той или иной степени уменьшается, а у актопротекторов эффект достигает максимума через 48 ч после исходной нагрузки. Мы отдельно пока не исследовали влияние препаратов на выносливость животных в более отдаленные сроки периода восстановления — это представляется менее важным, поскольку работоспособность в такие сроки же полностью восстанавливается самостоятельно. Имеющиеся отдельные данные свидетельствуют о том, что и позднее 2 сут после исходной нагрузки и введения препаратов могут наблюдаться повторные фазы суперкомпенсации.

Весьма интересна с теоретической и практической точек зрения промежуточная фаза периода восстановления, соответствующая в контрольных группах интервалу стабилизации работо-

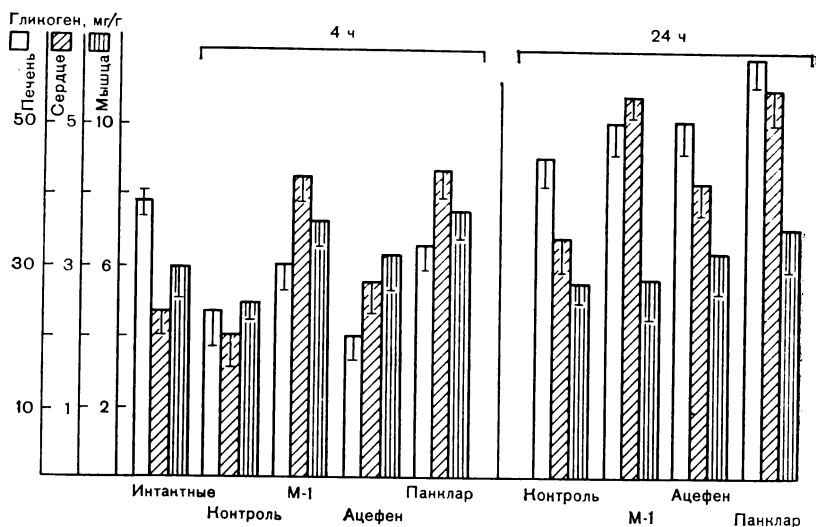


Рис. 23. Динамика восстановления содержания гликогена в органах в период восстановления после нагрузки до отказа и введения мефесамида (М-1, 25 мг/кг), ацефена (25 мг/кг) и панклар (50 мг/кг).

способности на уровне 53—57% от исходной величины. В этой фазе все изученные актопротекторы и психоэнергизаторы не влияют на работоспособность, и отмечавшийся в ранней фазе периода восстановления положительный эффект исчезает. Вместе с тем очень важно подчеркнуть, что работоспособность в промежуточной фазе на фоне действия названных групп препаратов не снижается по сравнению с контрольным уровнем, а увеличение длительности бега в случае применения психоэнергизаторов сопровождается отчетливым повышением содержания гликогена в органах при 4- и 24-часовом периоде восстановления (рис. 23). Длительность интервала отсутствия эффекта у отдельных средств несколько различается, общая же для всех препаратов временная точка данного интервала наблюдается, в частности, после 8 ч отдыха.

Рассматривая кривые восстановления работоспособности на фоне действия актопротекторов и психоэнергизаторов (см. рис. 21, 22), можно отметить, что по сравнению с контрольной кривой они значительно больше напоминают классическую синусоидальную линию, описанную Г. В. Фольбортом, причем это происходит исключительно благодаря наличию фаз повышения работоспособности относительно контрольного уровня. Препараты, активируя процессы восстановления, не только восстанавливают типичный вид кривой, наблюдающийся после менее тяжелых нагрузок, чем применяемых в наших экспериментах, в том числе феномен суперкомпенсации, но и значительно усиливают фазы повышения работоспособности. Если в контрольной группе по-

сле 24 ч отдыха выносливость животных составляет 92% от исходного показателя, что соответствует длительности бега, равной 22 мин, то на фоне применения препарата Р-191 (одного из производных мефексамида) продолжительность нагрузки в 3 раза превышает указанную величину (70 мин).

Предположение об эффекте актопротекторов и психоэнергизаторов, основанном на усилении естественно протекающих процессов в период восстановления, позволяет объяснить и отсутствие влияния препаратов на работоспособность в промежуточной фазе данного периода. Вероятно, наличие фазы, в которой физическая работоспособность стабилизируется на каком-то базальном уровне, до которого она снижается в случае предварительного превышения этого уровня, является полне определенной закономерностью периода восстановления после больших мышечных нагрузок. Отсутствие дальнейшего восстановления работоспособности в этой фазе нельзя объяснить недостаточным поступлением в организм питательных веществ, поскольку в интервалах между нагрузками более 4 ч животным давали пищу и воду, которые достаточно активно ими потреблялись. Отсутствие влияния препаратов на работоспособность в промежуточной фазе периода восстановления нельзя связать и с прекращением к этому времени действия или хотя бы последствий актопротекторов и психоэнергизаторов в организме при их введении сразу после исходной нагрузки, так как в более поздние сроки их эффект проявляется развитием феномена суперкомпенсации. Кроме того, в специально поставленной серии опытов введение препаратов непосредственно в промежуточной фазе незадолго до повторного пробега также не привело к увеличению длительности работы (рис. 24).

Таким образом, отсутствие влияния актопротекторов и психоэнергизаторов на работоспособность в промежуточной фазе периода восстановления, очевидно, обусловлено теми специфическими изменениями в обмене веществ, которые происходят в организме в это время. Можно предположить, что именно в промежуточной фазе закладывается основа для полноценного восстановления, а также сверхвосстановления функционального потенциала организма как первичного проявления феномена адаптации к последующим повторным нагрузкам.

Можно предположить, что в промежуточной фазе периода восстановления энергетические ресурсы расходуются в основном на различные восстановительные синтетические процессы, а энергообеспечение мышечной деятельности несколько ограничивается, т. е. происходит переключение в сторону преобладания анаболических реакций над катаболическими с помощью непонятного пока механизма. По этой причине работоспособность устанавливается на определенном относительно низком уровне, а с помощью препаратов также нельзя ее повысить. Подобное состояние играет, по-видимому, и определенную защитную роль: организм предохраняется от слишком интенсивного функциони-

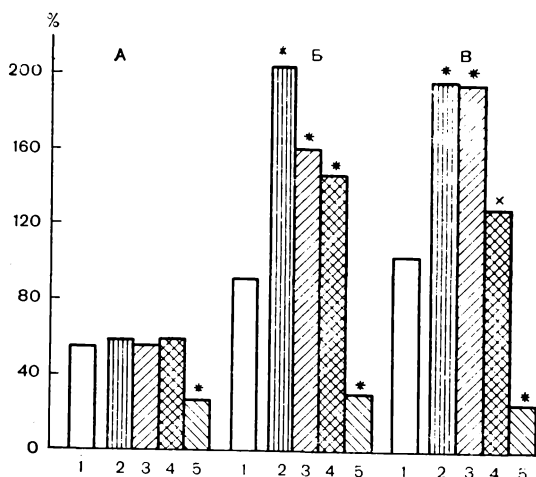


Рис. 24. Работоспособность крыс в период восстановления после субмаксимальной нагрузки при введении препарата за 1 ч до повторного пробега.

1 — контроль; 2 — гутимин-сукцинат (40 мг/кг); 3 — Р-148 (20 мг/кг); 4 — Р-191 (25 мг/кг); 5 — фенамин-сульфат (6 мг/кг); А, Б, В — 8, 24 и 48 ч соответственно между исходным и повторным пробегом. По оси ординат — длительность повторного пробега в процентах и исходному.

рования на фоне недостаточно восстановленных ресурсов и, следовательно, обеспечивается полноценное восстановление в более поздние сроки.

Феномен ограничения функциональной активности в период после различных воздействий, связанный с адаптивной перестройкой, имеет, по-видимому, общебиологическое значение. Он, например, свойствен и высшей нервной деятельности. Так, процесс формирования долговременной памяти характеризуется интервалом в период после обучения, в котором воспроизведение заученного материала ухудшается — это так называемая фаза Кэмпин-дефицита [Ott T. et al., 1974]. Подобное явление не только не мешает нормальному образованию энграммы, но, вероятно, вполне закономерно. Как известно, механизм формирования долговременной памяти в значительной степени основывается на активации реакций протеинсинтеза [Ашмарин И. П., 1975], что свидетельствует о его принципиальной общности с механизмами других адаптивных процессов и делает проведенную аналогию с процессом адаптации к физическим нагрузкам еще более убедительной.

Возвращаясь к эффекту актопротекторов и психоэнергизаторов в период восстановления после мышечной деятельности, следует отметить, что в отличие от промежуточной фазы данного периода введение этих препаратов в поздней фазе незадолго до повторной нагрузки приводит к выраженному повышению работоспособности: длительность бега животных возрастает на 27—113% (Р-191 после 48 ч и гутимина-сукцината после 24 ч отдыха соответственно (см. рис. 24). Это, очевидно, свидетельствует об определенной общности механизма действия препаратов при «срочном» (профилактическом) и «восстановительном» вариантах введения. Однако необходимо подчеркнуть, что у отдельных препаратов положительный эффект более выражен

при профилактическом применении (гутими́на-сукцинат), а другие средства обладают более сильной восстановительной активностью (Р-148 и психоэнергизаторы). Подобные особенности объясняются, вероятно, существующими различиями в интимных механизмах действия изучаемых препаратов, относящихся к различным классам химических соединений.

Комбинация «срочного» и «восстановительного» вариантов ведения каждого из препаратов в большинстве случаев не давала преимуществ по сравнению с каким-либо одним из этих вариантов. Исключение составлял только гутими́на сукцинат, причем лишь в одном из интервалов периода восстановления после 24 ч отдыха. Данный препарат при двукратном применении вызывал в указанном временном интервале повышение работоспособности на 219% по сравнению с контролем, в то время как при восстановительном варианте введения он не влиял на длительность повторного пробега, а при профилактическом введении увеличивал время работы на 113%.

Следовательно, произошло потенцирование эффектов двух введений. Очевидно, инъекция гутими́на сукцината после исходного пробега приводила через 24 ч к благоприятным метаболическим сдвигам, которые хотя и не проявлялись в повышении работоспособности, но усиливали действие препарата при его повторном введении. При отсутствии же повторного введения развившиеся сдвиги обуславливали прирост работоспособности в более поздние сроки (после 48 ч отдыха). В эти сроки синергического эффекта двух введений гутими́на сукцината уже не наблюдалось.

Таким образом, целесообразность и схема применения отдельных актопротекторов и психоэнергизаторов в период восстановления должны в значительной степени определяться индивидуальными особенностями их действия.

Нами изучалась также восстановительная активность некоторых естественных для организма и наиболее широко используемых для повышения физической работоспособности соединений — инозина, оротовой кислоты в виде оротата калия, глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты в виде комплекса калиевой и магниевой солей — препарата панангина. Полученные результаты показали, что при одно- или двукратном введении в организм перечисленные средства совершенно не влияют на работоспособность и процесс ее восстановления после нагрузки. Это совпадает с данными литературы о развитии положительного эффекта названных препаратов лишь после неоднократного и чаще всего достаточно продолжительного (не менее 2 нед) применения (см. главу III).

При отдельных попытках комбинирования изученных естественных соединений с актопротекторами и психоэнергизаторами какого-либо дополнительного выигрыша достигнуть не удавалось. Наоборот, такие препараты, как оротат калия и инозин, при совместном применении с актопротекторами — производными бен-

зимидазола (Р-147 и Р-148), заметно уменьшали их положительный эффект за счет, вероятно, конкурентного взаимодействия на уровне процессов протеинсинтеза, активация которых является главным моментом механизма действия данных актопротекторов (см. с. 118).

В отличие от актопротекторов и психоэнергизаторов эффект известного психостимулятора фенамина в период восстановления был преимущественно отрицательным. При этом следует отметить, что фенамин (в виде фенамина сульфата) использовался в той дозе (6 мг/кг), которая в наших исследованиях при введении с профилактической целью интактным животным за 1 ч до начала нагрузки всегда вызывала значительное повышение работоспособности.

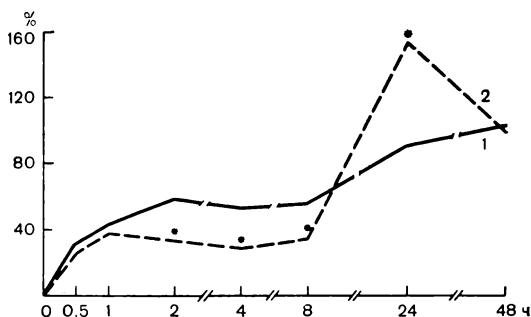
Наибольшего внимания заслуживает факт резко отрицательного влияния данного психостимулятора на работоспособность при его введении перед повторной нагрузкой (см. рис. 24). Казалось бы такой вариант практического использования фенамина и его аналогов вполне разумен при необходимости срочно повысить работоспособность на фоне остаточного утомления. Однако имеются сведения о значительно меньшей эффективности психостимуляторов у утомленных людей [Weiss B., Laties V., 1962].

Причины описанной трансформации действия фенамина остаются неясными, особенно в поздней фазе периода восстановления (через 24—48 ч после исходной нагрузки), когда введение психостимулятора производится в условиях завершающегося восстановления работоспособности. Можно предположить, что в период восстановления, вследствие присущих ему особенностей метаболизма, чувствительность к психостимуляторам, а также их токсичность резко повышаются, как это происходит в различных осложненных ситуациях, например при гипертермии [Любимов Б. И., Островская Р. У., 1977]. Во всяком случае в наших опытах даже после 24 и 48 ч отдыха фенамин уменьшал длительность повторного пробега приблизительно в 3 раза, причем после нагрузки наблюдалась гибель части животных. Отрицательной трансформацией действия психостимуляторов в период восстановления с возрастанием токсичности объясняются, по-видимому, и некоторые случаи гибели спортсменов, принимавших подобные препараты в качестве допинга перед повторными нагрузками.

При «восстановительном» варианте введения фенамина сразу после исходного пробега он вызывал менее отрицательный эффект. В поздней фазе периода восстановления (после 24 ч отдыха) происходило даже заметное повышение работоспособности (на 61%) по сравнению с контролем (рис. 25), соответствующее эффекту ацефена, мефексамида и Р-191 (см. рис. 21). Однако цена достигнутого повышения при использовании фенамина значительно бо́льшая, что легко обнаруживается при анализе действия психостимулятора в предшествующей, промежуточ-

**Рис. 25.** Влияние фенамина-сульфата на процесс восстановления физической работоспособности крыс после истощающей субмаксимальной нагрузки.

1 — контроль; 2 — фенамин-сульфат (6 мг/кг).



ной, фазе периода восстановления, когда фенамин в отличие от психоэнергизаторов и актопротекторов способствовал резкому снижению работоспособности, нарушая, вероятно, за счет стимулирующего, катаболического влияния на клеточный обмен нормальное течение анаболических восстановительных процессов, характерных, по-видимому, для этой фазы. А, как известно, в соответствующих пределах большему предварительному снижению работоспособности соответствует в дальнейшем и более выраженная фаза ее суперкомпенсации [Фальборт Г. В., 1952].

Подобное предположение об опосредованном механизме суперкомпенсации работоспособности, вызванной фенамином, подтверждается результатами опытов с 2,4-динитрофенолом — общеизвестным разобщителем окислительного фосфорилирования. Введение данного разобщителя сразу после исходной нагрузки приводило к снижению длительности бега в промежуточной фазе периода восстановления за счет дефицита энергии, однако в дальнейшем (после 24 ч отдыха) наблюдалась настолько же выраженная, как и при введении фенамина, фаза суперкомпенсации работоспособности.

«Восстановительный» механизм такого типа, естественно, не может найти практического применения в клинике, поскольку он дорог, а повторные сильные напряжения функциональных возможностей больного организма приведут его к срыву. Напротив, восстановительный эффект актопротекторов и психоэнергизаторов осуществляется, очевидно, благодаря усилению естественно протекающих процессов восстановления. Данные препараты никогда не приводят к снижению работоспособности в период восстановления.

Таким образом, актопротекторы и психоэнергизаторы являются перспективными средствами для купирования физического утомления и активации процессов восстановления. По восстановительному действию они значительно превосходят известные препараты из класса естественных для организма соединений (оротат калия, инозин, панангин, глутаминовая кислота).

## Механизм действия актопротекторов — производных бензимидазола

Из всех актопротекторов к настоящему времени наиболее полно изучен нами механизм действия препаратов — производных бензимидазола, который и будет рассматриваться на примере Р-148. В процессе изучения механизма действия актопротекторов этой группы была подтверждена гипотеза об активации глюконеогенеза как о ключевом звене эффекта подобных средств. При выдвижении подобной гипотезы мы опирались на определенные предварительные результаты.

В начальной стадии исследования мы исходили из представленных в предыдущей главе результатов, свидетельствующих о том, что препарат Р-148 при стандартной физической нагрузке способствует меньшему

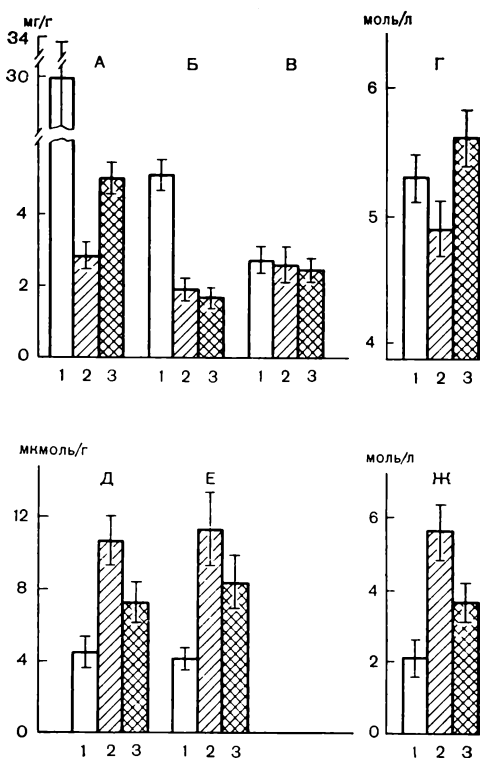


Рис. 26. Восстановление некоторых показателей углеводного обмена под влиянием актопротектора Р-148 через 1 ч после истощающей нагрузки.

А, Б, В — содержание гликогена в печени, мышце и сердце; Г — концентрация глюкозы в плазме; Д, Е, Ж — содержание лактата в мышце, сердце и плазме; 1 — интактная группа; 2 — контрольная группа; 3 — опытная группа.

расходуванию запасов углеводов и меньшему накоплению молочной кислоты в организме. Аналогичные сдвиги наблюдались и при выполнении стандартной работы в период восстановления после истощающей субмаксимальной нагрузки. Далее, в этом периоде было обнаружено ускоренное восстановление содержания гликогена в органах (см. рис. 23) и концентрации глюкозы в крови, а также более быструю утилизацию продуцированной во время работы молочной кислоты у животных, которым вводили препарат. Например, через 1 ч после бега до отказа и введения препарата гликогена в печени содержалось на 77%, а глюкозы в плазме на 12% больше по сравнению с контролем. В то же время уровень лактата был ниже в крови на 37% и в мышцах на 33% (рис. 26).

Подобные изменения могли указывать на активи-



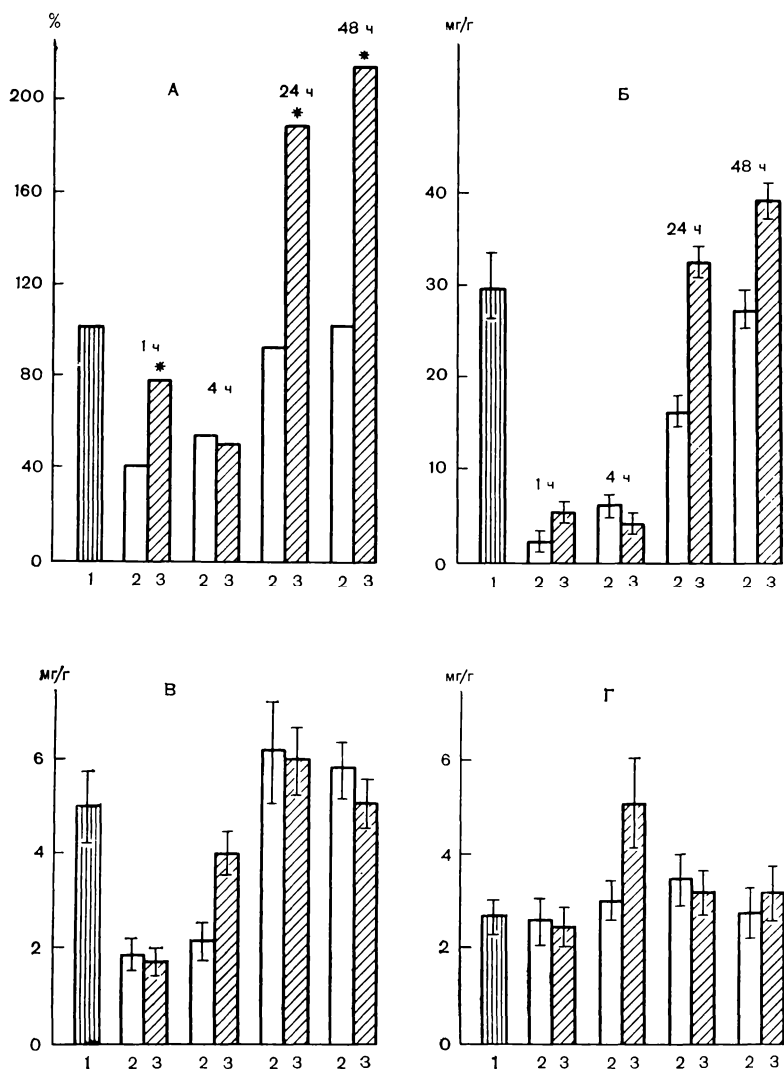


Рис. 27. Влияние Р-148 на содержание гликогена в органах крыс в период восстановления.

А — длительность повторного пробега в процентах к исходному; Б, В, Г — содержание гликогена в печени, мышце и сердце; 1 — исходный показатель (для работоспособности), или показатель интактной группы; 2 — контрольная группа; 3 — опытная группа.

вацию глюконеогенеза с усилением ресинтеза углеводов и утилизации молочной кислоты как на один из возможных механизмов действия Р-148. Об этом свидетельствовали результаты опытов по изучению влияния препарата на содержание гликогена в органах и субстратов гликолиза в мышце и миокарде в период восстановления.

Согласно полученным данным, существует четкая взаимосвязь между содержанием гликогена печени и положительным эффектом препарата: повышение работоспособности было отмечено только в тех временных интервалах периода восстановления, в которых на фоне действия Р-148 в печени определялось больше гликогена, чем в контроле (рис. 27). Увеличение содержания гликогена в печени было установлено в ранней (1 ч отдыха) и поздней (24—48 ч) фазах периода восстановления. Именно в этих фазах увеличивалась и длительность бега крыс под влиянием препарата, а также было отчетливо и более высоким содержание энергетических субстратов, что свидетельствовало о лучшем восстановлении энергетического потенциала на фоне Р-148 (табл. 16).

В отличие от печени в указанных фазах Р-148 не вызывал достоверных изменений в содержании гликогена в мышцах и миокарде. А в промежуточной фазе (после 4 ч отдыха), когда препарат не влиял на работоспособность, в печени он даже уменьшал количество гликогена, одновременно увеличивая его в мышцах и сердце.

Коррелирующее с увеличением работоспособности повышение содержания гликогена в печени, в том числе через 1 ч после нагрузки, когда животные не получали пищу, позволяло предположить об активации глюконеогенеза препаратом. В промежуточной же фазе этой активации не наблюдалось, как и повышения работоспособности. Происходившее уменьшение запасов гликогена в печени под влиянием Р-148 можно было связать с их перераспределением (путем промежуточного образования глюкозы) в мышцы и сердце, в которых после 4 ч отдыха, действительно, отмечалось увеличение количества гликогена по сравнению с контролем.

Высказанное предположение об активации глюконеогенеза получило дальнейшее подтверждение в опытах с оценкой влияния Р-148 на протейнсинтез. Провести такие опыты нас побудили два обстоятельства. Во-первых, как уже указывалось, наиболее эффективная активация глюконеогенеза в организме, в частности субстратами и глюкостероидами, осуществляется путем увеличения синтеза чрезвычайно индуцибельных глюконеогенезных ферментов. Во-вторых, нам было известно о возможности активации протейнсинтеза производными бензимидазола, например дибазолом [Розин М. А., 1971], что, по-видимому, обусловлено определенным структурным сходством бензимидазола с пуриновыми нуклеотидами — аденином и гуанином.

Вероятно, подобный эффект и объясняет относительно давно установленную способность дибазола ускорять и усиливать различные процессы долговременной адаптации, благодаря чему он и был одним из первых включен в новый класс фармакологических средств, открытый и названный Н. В. Лазаревым «адаптогенами» (1958). Однако, по нашим данным, дибазол при однократном введении в организм слабо влияет на физическую вы-

Таблица 16

Содержание метаболитов (мкмоль/г ткани) в мышцах (числитель) и миокарде (знаменатель) у крыс через 24 ч после работы и введения Р-148 (50 мг/кг) после нагрузки до отказа

Биохимические ингредиенты и расчетные показатели	Покой	Контроль	Р-148
Гликоген (мг/г)	5,53±0,41 2,38±0,24	5,39±0,19 2,36±0,14	5,45±0,17 <sup>1</sup> 2,59±0,16
Г-6-Ф	0,405±0,12 0,271±0,07	0,456±0,14 0,316±0,13	0,713±0,14 <sup>1</sup> 0,434±0,06 <sup>1</sup>
α-Глицерофосфат	0,654±0,07 1,35±0,42	0,637±0,14 1,21±0,16	0,342±0,04 <sup>1</sup> 1,13±0,14
Фосфоенолпируват	0,098±0,003 0,036±0,01	0,034±0,004 0,176±0,03 <sup>1</sup>	0,096±0,2 <sup>1</sup> 0,093±0,004
Пируват (П)	0,114±0,006 0,101±0,02	0,084±0,006 <sup>1</sup>	0,083±0,02
Лактат (Л)	4,34±0,42 3,74±0,11	5,07±0,27 <sup>1</sup> 4,79±0,23 <sup>1</sup>	4,21±0,14 4,11±0,14
Л/П	38,2 36,8	28,8 57,5	45,4 49,5
НАД/НАД·Н <sub>2</sub> по ЛДГ	496 243	355 157	416 281
Креатинфосфат	11,04±1,1 2,69±0,29	10,20±0,44 2,71±0,28	12,72±0,64 2,88±0,27
Креатин	6,40±0,72 6,06±0,44	6,99±0,92 5,42±0,24	6,45±0,68 6,12±0,27
АТФ	4,82±0,35 2,35±0,11	3,15±0,21 <sup>1</sup> 2,12±0,29	4,74±0,42 2,32±0,12
АДФ	0,607±0,13 0,540±0,07	0,517±0,12 0,503±0,10	0,493±0,14 0,524±0,06
АМФ	0,170±0,02 0,410±0,08	0,169±0,04 0,459±0,03	0,235±0,04 0,310±0,07
Σ <sub>АН</sub>	5,597 3,300	3,836 3,082	5,468 3,154
Ф <sub>н</sub>	4,84±0,42 3,94±0,29	5,45±0,20 3,71±0,14	4,22±0,37 3,12±0,17
ФП	2,72 1,84	1,87 1,81	3,78 2,35
ЭЗ	0,915 0,793	0,888 0,771	0,911 0,818

носливость. В этом отношении изученные нами производные бензимидазола (Р-147 и Р-148) значительно превосходят дибазол.

При изучении влияния Р-148 на содержание РНК в органах в качестве одного из показателей активности протеинсинтеза были установлены те же закономерности, что и при определении запасов гликогена в данных органах. При этом также под действием препарата наблюдалось повышение содержания РНК в печени в ранней и поздней фазах периода восстановления, т. е. при параллельном увеличении работоспособности (рис. 28). В промежуточной фазе (после 4 ч отдыха) количество РНК в

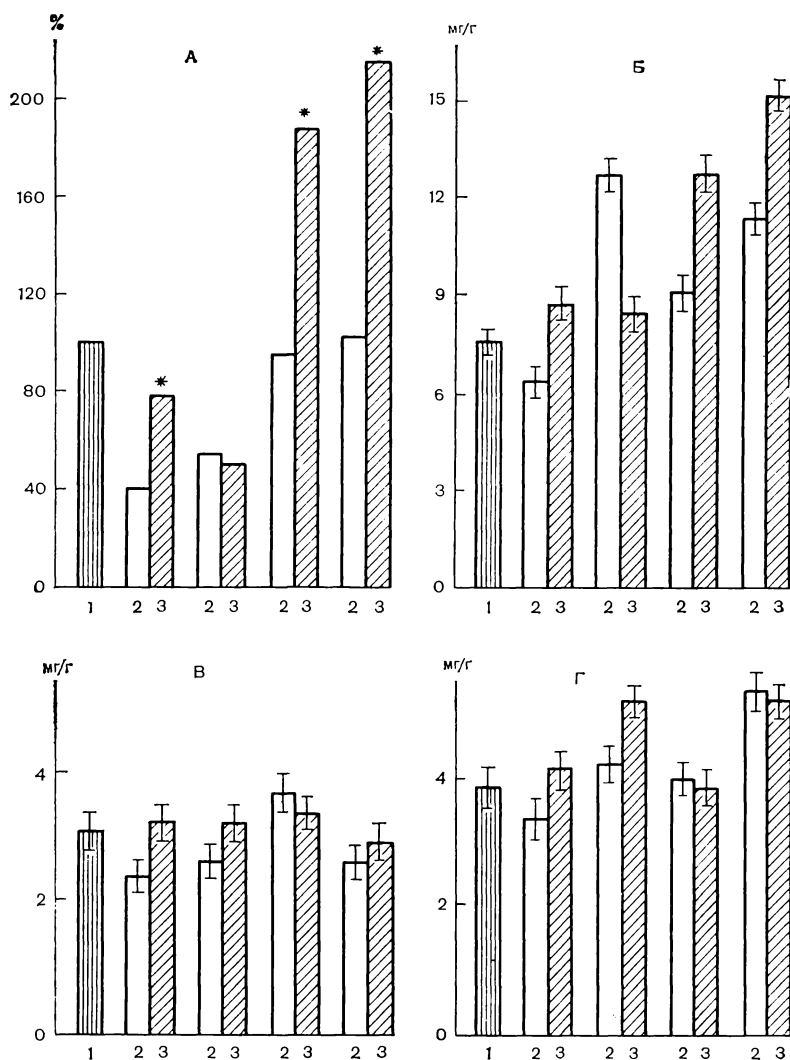


Рис. 28. Влияние Р-148 на содержание РНК в органах крыс в период восстановления (через 24 ч после нагрузки до отказа).

А — длительность повторного пробега в процентах к исходному; Б, В, Г — содержание РНК в печени, мышцах и сердце. 1 — исходный показатель (для работоспособности), или показатель в интактной группе; 2 — контрольная группа; 3 — опытная группа.

печени не отличалось от контроля, как и длительность бега животных.

В этой фазе в опытной группе происходило увеличение содержания РНК в мышцах и сердце, в которых в поздней фазе препарат не влиял на данный показатель. Следовательно, взаимосвязи между количеством РНК в мышцах и работоспособностью не прослеживалось.

Однако необходимо отметить, что в ранней фазе периода восстановления (через 1 ч после истощающей нагрузки) Р-148 увеличил содержание РНК во всех изученных органах. Поскольку в это время послерабочие сдвиги в организме еще очень выражены, можно было предположить, что подобное действие препарата в значительной степени отражает его активирующее влияние на протеинсинтез непосредственно при нагрузке, которое в таком случае является более ярким, чем в покое. Это предположение подтвердилось во время дальнейших опытов (см. ниже).

Таким образом, при обобщении данных, характеризующих влияние Р-148 на содержание гликогена и РНК в органах, уже выявилась закономерная взаимосвязь между значениями этих показателей в печени и уровнем работоспособности. Эту взаимосвязь можно было предположительно интерпретировать как повышение работоспособности препаратом за счет активации синтеза глюкогенных ферментов с результирующим усилением продукции углеводов.

Затем было установлено, что избирательный ингибитор синтеза РНК — актиномицин D, полностью снимает положительное влияние Р-148 как на работоспособность, так и на содержание гликогена и РНК в печени (рис. 29).

В сердце же ингибитор вызвал парадоксальный эффект, увеличив количество РНК и гликогена. Подобное парадоксальное действие актиномицина D на содержание РНК в некоторых органах хорошо известно и не означает, конечно, активацию синтеза РНК — актиномицин D, полностью снимает положительное на D на обмен РНК, а именно его стабилизирующее влияние на молекулы РНК [Trakatellis A. et al., 1965], вследствие чего скорость их распада значительно замедляется.

Поскольку концентрация РНК представляет динамическое равновесие между их синтезом и распадом, то при введении актиномицина D она определяется, с одной стороны, скоростью тех синтезов РНК, которые не заблокированы ингибитором, так как очевидно, что в использованной нами дозе (250 мкг/кг) актиномицин D не может подавлять синтеза всех РНК, в противном случае уже через сутки гибель неизбежна, что мы наблюдали при увеличении дозы ингибитора в 10 раз. С другой стороны, количество РНК в клетке зависит от скорости их деградации, уменьшаемой актиномицином D. Очевидно, что в случае короткоживущих РНК печени и почек [Trakatellis A. et al., 1965], которые быстро синтезируются и быстро распадаются, частичное ингибирование их синтезов оказывает большее влияние на содержание РНК в клетке, а стабилизация их актиномицином D, напротив, имеет меньшее значение по сравнению с органами (сердце), чьи РНК и белки относятся к долгоживущим [Kadenbach B., 1969]. В итоге в печени должен преобладать процесс деградации, а в сердце — синтеза РНК, что и наблюдалось в наших опытах.

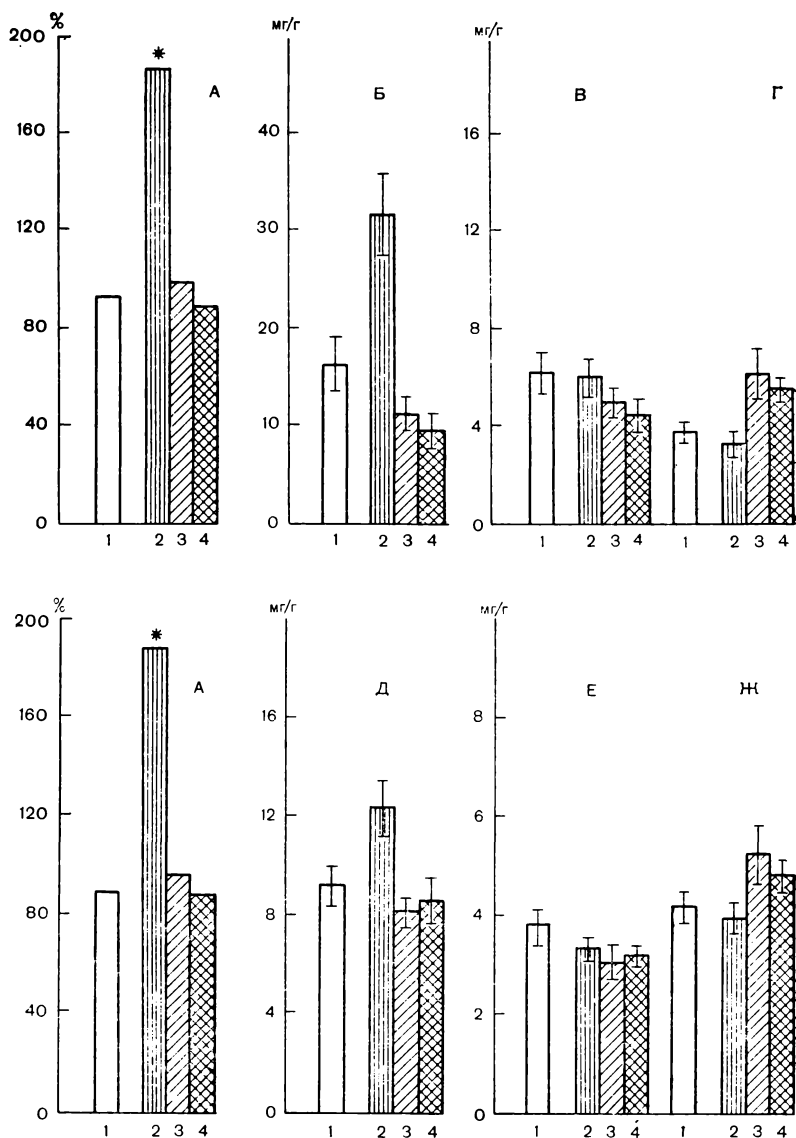


Рис. 29. Работоспособность и содержание гликогена и РНК в органах крыс через 24 ч после истощающей нагрузки и введения Р-148 и актиномицина D. А — длительность повторного пробега в процентах к исходному; Б, В, Г — содержание гликогена в печени, мышце и сердце; Д, Е, Ж — содержание РНК в печени, мышце и сердце; 1 — контроль; 2 — Р-148; 3 — Р-148 и актиномицин D совместно; 4 — актиномицин D.

В соответствии с гипотезой G. Tomkins (1969), механизм стабилизации молекул РНК актиномицином D заключается в подавлении ингибитором в числе прочих синтеза особых РНК, кодирующих в свою очередь синтез наиболее короткоживущих специальных белков-репрессоров, связывание которых с РНК создает условия для быстрого разрушения последних рибонуклеазами. Блокада синтеза этих репрессоров приводит к их быстрому исчезновению и стабилизации тем самым молекул РНК.

Значение активации протеинсинтеза препаратом Р-148 проявилось особенно ярко при стандартной нагрузке, близкой к истощающей. После такой нагрузки у контрольных животных содержание РНК в печени и почках уменьшилось, в сердце не изменилось, а в мышцах увеличилось (рис. 30).

В опытной группе количество РНК во всех изученных органах было большим по сравнению с контролем, причем в печени и почках препарат полностью предотвратил наблюдавшееся снижение содержания РНК. Актиномицин D снял положительный эффект препарата в печени и почках, количественно не изменил его в мышцах, а резкое увеличение содержания РНК в сердце, как видно на рис. 30, полностью объясняется действием самого ингибитора, т. е. обусловлено стабилизацией РНК.

Однако следует отметить, что более выраженное действие актиномицина D в сердце, а также не отмечавшееся в покое достоверное повышение под влиянием ингибитора содержания РНК в мышце указывают на суммирование при нагрузке стабилизирующего эффекта ингибитора и присущего физической деятельности эффекта активации протеинсинтеза [Плискин А. В., 1973]. Последний, очевидно, не снимался полностью актиномицином D в использованной дозе.

При нагрузке ярче проявился и эффект препарата Р-148, увеличившего в отличие от состояния покоя количество РНК во всех органах. При этом, конечно, тоже имел место феномен суммации, но суммировался уже, естественно, свойственный препарату активационный эффект.

Проведенные опыты с использованием актиномицина D позволили получить дополнительные доказательства того, что действие Р-148 на мышцы и сердце играет незначительную роль в положительном влиянии препарата на работоспособность, поскольку ингибитор, устранявший это влияние, в мышцах и сердце не только не вызывал отрицательных эффектов, но, напротив, приводил к увеличению содержания РНК, т. е., вероятно, к активации синтеза белков на стабилизированных долгоживущих матричных РНК. В сердце подобная активация включала, очевидно, усиленный синтез гликогенсинтетазы, так как параллельно увеличению содержания РНК в данном органе наблюдалось и повышение запасов гликогена (см. рис. 29).

Все полученные и описанные результаты вместе с тем свидетельствовали о решающей роли воздействия Р-148 на печень и

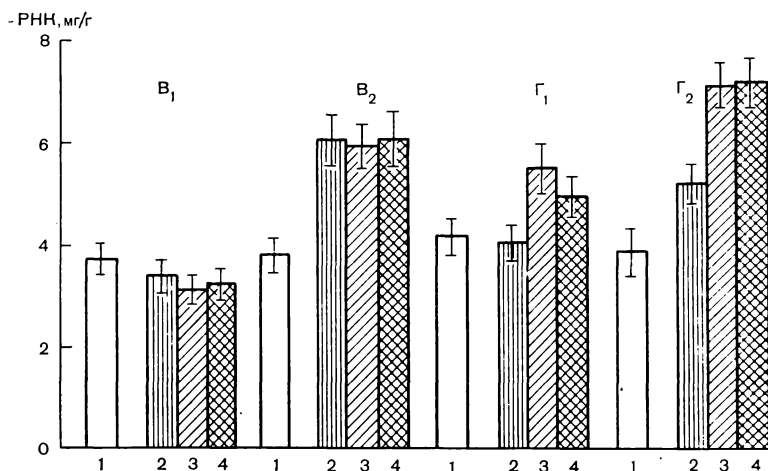
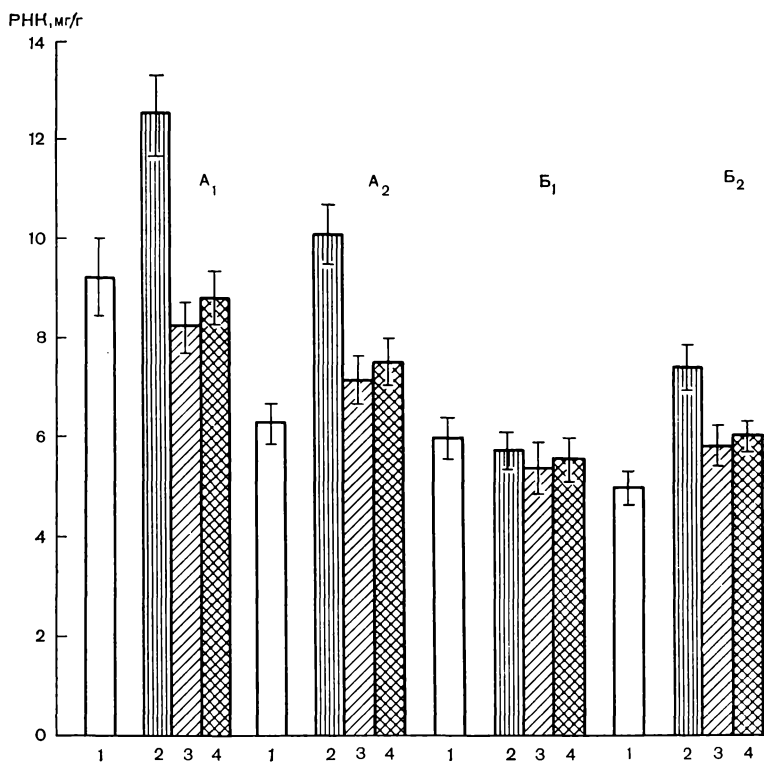


Рис. 30. Влияние Р-148 и актиномицина D на изменение содержания РНК в органах крыс при стандартной нагрузке.

Содержание РНК в печени, почке, мышце и сердце до нагрузки (А<sub>1</sub>, В<sub>1</sub>, В<sub>1</sub> и Г<sub>1</sub>) и после нагрузки (А<sub>2</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>2</sub>, Г<sub>2</sub>); 1 — контроль; 2 — Р-148; 3 — Р-148 и актиномицин D совместно; 4 — актиномицин D.



почки в механизме повышения работоспособности. Особенно весомым представлялся эффект предотвращения препаратом при нагрузке первоочередного снижения содержания РНК в печени и почках, которое указывало на подавление протеинсинтеза и возможное первоочередное нарушение их функций, в частности, важной для поддержания работоспособности функции глюконеогенеза.

Вообще ингибирование синтеза белка при утомительной нагрузке объясняется нарастающим дефицитом энергии, утилизируемой во время работы — в различных органах, преимущественно в реакциях, направленных непосредственно на поддержание физической деятельности, например в печени и почках, в реакциях глюконеогенеза и синтеза мочевины. Исходя из этого, по мере расходования энергетических ресурсов протеинсинтез, активирующийся в начальной стадии работы, постепенно подавляется прежде всего на энергозависимых стадиях активации аминокислот и трансляции [Рогозкин В. А., 1972]. Вследствие нарушения активации аминокислот увеличивается количество свободных форм транспортных РНК (тРНК), ингибирующих и процесс транскрипции за счет подавления по принципу отрицательной обратной связи ДНК-зависимой РНК-полимеразы [Зильбер М. Л. и др., 1972].

Аналогичные изменения могут иметь место и в почках, поскольку во время работы ферментативная активность оказывается подавленной в почках раньше, чем в других органах [Школова В. В., 1972].

Вероятно, само по себе ингибирование протеинсинтеза при субмаксимальной работе, длящейся менее 1 ч, еще не может быть реальной причиной уменьшения количества белков в органах, что приводит к нарушению их функции. При этом большую роль играет и другой фактор — ускорение в несколько раз распада белковых молекул, которое отмечается при различных экстремальных воздействиях на организм, в том числе при выполнении напряженной физической нагрузки.

В соответствии с гипотезой Ф. З. Меерсона [1981] это происходит под влиянием лизосомальных ферментов, выход которых в цитоплазму может стимулироваться образующимися гидроперекисями липидов.

Одновременно, по-видимому, ускоряется и распад РНК. Описанными сдвигами можно объяснить наблюдавшееся при нагрузке и в наших опытах первоочередное снижение концентрации РНК и, очевидно, подавление протеинсинтеза в печени и почках. В сочетании с усиливающимся при нагрузках распадом белков блокада их синтеза должна приводить в этих органах и к первоочередному снижению ферментативной активности, в том числе в реакциях глюконеогенеза, имеющих, как было показано, ключевое значение в поддержании работоспособности. Вот почему и представлялся очень важным тот факт, что препарат Р-148 активировал протеинсинтез и предотвратил его подавление.

ние при нагрузке именно в печени и почках — в органах с короткоживущими РНК и белками.

Подобный вывод совпадает с основным положением последней монографии Ф. З. Меерсона [1981], согласно которому короткоживущие белки играют главную роль в приспособлении организма к различным условиям существования. С активацией и прежде всего их синтеза связано развитие процессов адаптации и, наоборот, с уменьшением их в организме начинаются процессы дезадаптации, могущие далее перейти в патологические изменения.

Осуществление адаптационных реакций в первую очередь за счет усиления синтеза короткоживущих белков имеет глубокий биологический смысл, поскольку высокий темп синтеза и распада таких белков обуславливает возможность быстрого изменения их содержания в организме, а следовательно, наиболее быструю перестройку функциональных систем во время приспособления к меняющимся условиям среды. Не случайно, глюкокортикоидные гормоны, обеспечивающие развитие начальной, стрессорной фазы приспособительного процесса усиливают синтез преимущественно короткоживущих изоферментов глюконеогенеза [Мертвцов Н. П. и др., 1974]. Вероятно, и в наших опытах гидрокортизон повышал физическую работоспособность именно путем активации синтеза этих изоферментов. Так же, возможно, действовал и препарат Р-148. Результаты опытов, в которых изучалось включение в белки различных органов меченного  $^{75}\text{Se}$  метионина, показали, что данный препарат, действительно, активировал протеинсинтез прежде всего в органах с короткоживущими, быстро обменивающимися белками в печени, почках, тонком кишечнике (рис. 31).

В органах с более долгоживущими белками (сердце, мышца, мозг) в состоянии покоя препарат слабо влиял на включение  $^{75}\text{Se}$  метионина. Однако при физической нагрузке Р-148 и в этих органах вызывал активацию протеинсинтеза по сравнению с контролем, хотя и менее выраженную.

Подобные эффекты свидетельствовали о том, что Р-148 не сам активировал генетический аппарат, а в основном усиливает естественно протекающие в тех или иных ситуациях процессы протеинсинтеза: постоянное интенсивное обновление короткоживущих белков, усиление синтеза белков при повышении функциональной активности органа и т. д. Следовательно, можно предполагать о регуляторном, например об аллостерическом, характере активации протеинсинтеза изученными производными бензимидазола.

Механизм действия такого типа должен быть весьма физиологичным и способствовать усилению в самых различных органах восстановительных процессов, характеризующихся активацией протеинсинтеза. Это резко отличает изученные нами актопротекторы — производные бензимидазола от глюкокортикоидных гормонов, которые существенно усиливают синтез белка

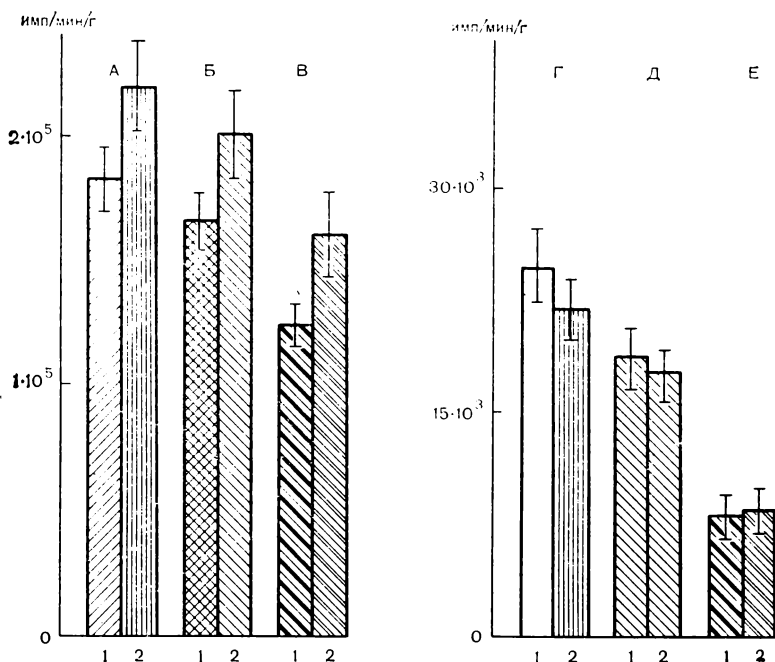


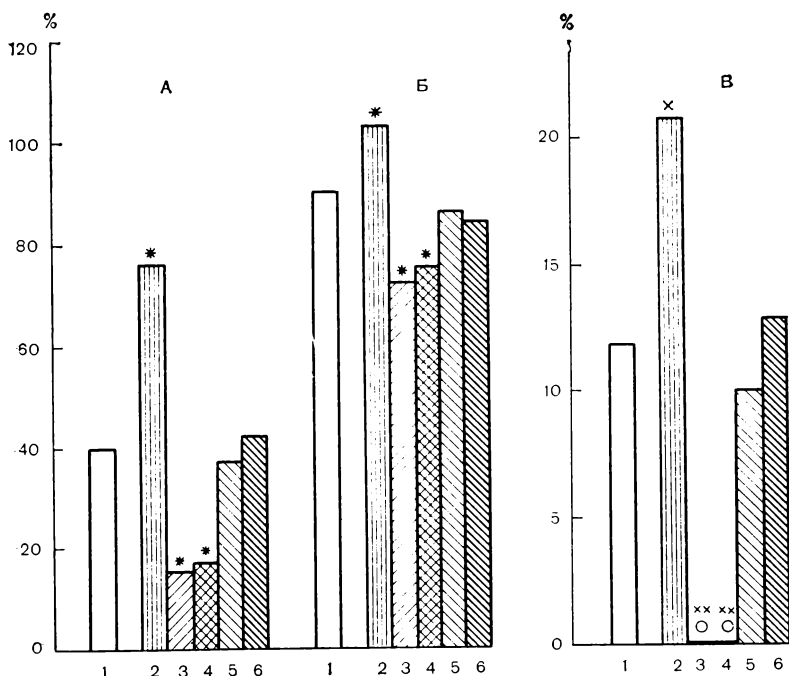
Рис. 31. Включение «меченного»  $^{75}\text{Se}$  метионина в органы крыс через 1 ч после введения препарата Р-148.

А, Б, В, Г, Д, Е — печень, почка, тонкий кишечник, сердце, мозг и мышца. 1 — контрольная группа; 2 — опытная группа.

только в печени и почках, а во многих органах (мышцы, кишечник, лимфоидная ткань и др.) вызывают катаболический или антианаболический эффекты [Виру А. А., 1977]. В печени же и почках направленность действия производных бензимидазола совпадает и заключается в основном в активации синтеза глюконеогенных ферментов, играющих ключевую роль при физической деятельности. Не исключено, что в печени и почках изученные препараты аллостерически потенцируют и эффекты эндогенных глюкокортикоидов в числе прочих активаторов глюконеогенеза.

Влияние этих препаратов на глюконеогенез, как и на другие процессы, опосредованные протеинсинтезом, наиболее выражено при функциональной нагрузке на печень и почки, в частности при физической нагрузке (рис. 32). В покое эффект препаратов менее заметен.

Избирательный ингибитор глюконеогенеза триптофан устраняет положительное влияние Р-148 на работоспособность и углеводный обмен (см. рис. 32). Интересно, что подобное действие триптофан оказывает и в минимальной ингибиторной дозе — 50 мг/кг [Ray P. et al., 1966], которая не влияет на продолжи-



**Рис. 32.** Восстановление работоспособности и некоторых показателей углеводного обмена у крыс после истощающей нагрузки и введения триптофана и актопротектора Р-148.

А — длительность повторного пробега; Б — содержание глюкозы в крови; В — содержание гликогена в печени в процентах к исходному (интактному) показателю через 1 ч после нагрузки; 1 — контроль; 2 — Р-148; 3 — триптофан (125 мг/кг); 4 — триптофан (125 мг/кг) и Р-148 совместно; 5 — триптофан (50 мг/кг); 6 — триптофан (50 мг/кг) и Р-148 совместно.

тельность бега и углеводный обмен у контрольных животных. Очевидно, в таких условиях «пропускная способность» фосфоэнолпируваткарбоксикиназной реакции является достаточной для практически нормального течения процесса глюконеогенеза в контрольной группе, но дальнейшее повышение этой способности препаратом Р-148, ведущее к благоприятным метаболическим и функциональным сдвигам, невозможно.

Решающая роль активации глюконеогенеза в механизме повышения и восстановления работоспособности актопротекторами-производными бензимидазола окончательно подтвердилась в опытах с эРНК. Выделенные РНК из печени и почек животных, получавшие Р-148, полностью воспроизводили у крыс-реципиентов влияние данного препарата и на глюконеогенез, и на работоспособность. РНК из других органов, а также РНК из любых органов контрольных животных, включая печень и почки, подобным свойством не обладали (рис. 33).

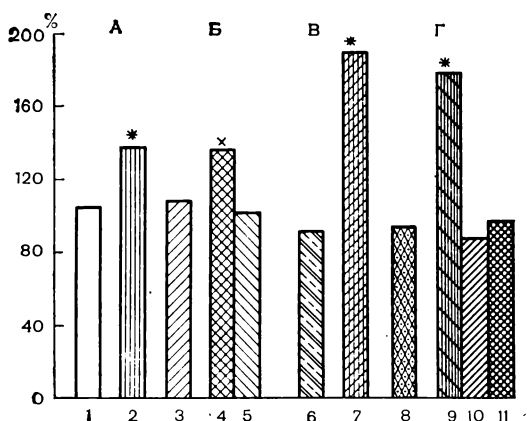


Рис. 33. Активность глюконеогенеза в почках и работоспособность крыс на фоне действия препарата Р-148 и экзогенных РНК из органов животных-доноров, получавших препарат.

А — активность глюконеогенеза из лактата при стандартной нагрузке (в процентах к интактному показателю) на фоне действия препарата Р-148, Б — на фоне действия экзогенных РНК, В — длительность повторного пробега (в процентах к исходному показателю) на фоне действия Р-148, Г — экзогенных РНК. Активность глюконеогенеза и работоспособность определяли через 24 ч после исходной нагрузки, а препарат Р-148 или экзогенные РНК вводили сразу после нее. РНК у доноров выделялись через 1 ч после истощающей нагрузки и введения препарата; 1, 6 — контроль; 2, 7 — Р-148; 3 — РНК почек контрольных крыс; 4 — РНК почек; 5, 10 — РНК из мозга; 11 — РНК из мышц животных, получавших препарат; 8 — совместное введение РНК из печени и почек контрольных крыс; 9 — крыс, получавших препарат.

Завершая описание механизма действия производных бензимидазола, следует отметить, что согласно полученным данным, такой механизм свойствен и некоторым другим изученным нами препаратам, в частности гутимину сукцинату. Роль активации глюконеогенеза в механизме действия психоэнергизаторов в настоящее время подвергается экспериментальной оценке.

Влияние производных бензимидазола на организм не исчерпывается, конечно, усилением синтеза глюконеогенных ферментов и требует дальнейшего исследования. Роль фармакологической негормональной активации этого процесса в повышении и восстановлении физической работоспособности до сих пор оставалось неизвестной, хотя, так оказалось, она является очень важной. Тем не менее активация глюконеогенеза как энергозависимого процесса может частично объясняться и усилением под влиянием препаратов энергопродукции в митохондриях. По нашим данным, такая возможность не исключена.

Оценивая в целом перспективу использования актопротекторов и психоэнергизаторов, необходимо подчеркнуть, что подобные препараты благодаря наличию высокой восстановительной активности найдут, вероятно, применение как для восстановления физической работоспособности, так и в более широком плане — для ускорения различных реабилитационных процессов после заболеваний, травм и экстремальных воздействий.

### **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СРЕДСТВ, ПОВЫШАЮЩИХ УМСТВЕННУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ, МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИХ ВЫЯВЛЕНИЮ И ОЦЕНКЕ**

---

Создание средств, оптимизирующих умственную работоспособность человека, представляет трудную задачу. Общеизвестно, что в развернутом виде этот тип деятельности принципиально не может моделироваться на животных и эксперимент позволяет лишь с определенной долей вероятности судить о потенциальном характере тех изменений высшей нервной деятельности, которые будут иметь место у человека. Впрочем, это относится к большинству психотропных средств. Хотя функционирование мозга у животных и людей осуществляется по общим законам, в структуре высшей нервной деятельности человека и в его взаимоотношениях со средой совершенно иное место занимают мыслительные процессы, основанные на символах, социально-этическая оценка информации и своих ответов, характер и роль мотиваций, настроения, широкие вариации личностных качеств и др. Сведены к минимуму столь важные для животного способы реагирования, основанные на врожденных программах поведения. Вот почему в опытах на животных с использованием павловских методов и подходов к исследованию высшей нервной деятельности удастся воспроизвести лишь элементы умственной деятельности человека в весьма примитивном, но, по видимому, и в более чистом виде, в меньшей сцепленности с другими реакциями и свойствами личности. Введением фармакологических препаратов иногда удастся изменить тот или иной компонент условной реакции в несколько раз, т. е. фантастически сильно, но это отнюдь не означает, что эффект проявится столь же значительно в клинике. В умственной работе человека данный компонент может играть весьма второстепенную роль. Исходя из этого фармаколог, работающий над изысканием лекарственных средств, восстанавливающих и улучшающих умственную деятельность в условиях болезни, утомления, на фоне разнообразных помех, должен быть готов к тому, что его самые оптимистические прогнозы дадут в жизни очень скромные и, кроме того, медленно проявляющиеся во времени результаты.

#### **Общие подходы к разработке фармакологических средств, оптимизирующих умственную деятельность**

Рациональный подход в изыскании новых средств, на наш взгляд, состоит в обязательном использовании строгой системы методик, которые бы моделировали отдельные и разные эле-

менты умственной деятельности человека и в то же время оставались достаточно простыми и дешевыми для проведения массовых отборочных экспериментов. Попытка формирования такой системы недавно была представлена нами на суд читателей [Виноградов В. М., Гречко А. Т., 1982 а, б]. Это представляется важным еще вот почему. Число вариаций условнорефлекторных методик, используемых фармакологами, прямо пропорционально изобретательности и фантазии ученых. В результате этого сопоставление данных разных лабораторий давно уже стало невозможным не только в количественном, но и в качественном отношении. Исходя из этого, создание системы является весьма актуальной задачей, а ее использование в точном (!) методическом выражении при целенаправленном отборе новых стимуляторов высшей нервной деятельности нужно признать обязательным. Разумеется, это не исключает возможности глубокого изучения отобранных соединений в любом интересующем исследователя направлении. Сравнительное изучение хорошо известных и апробированных в клинике стимуляторов и ряда новых веществ по предложенной системе показало, что они совсем по-разному влияют на различные элементы высшей нервной деятельности и это обстоятельство позволяет дифференцировать показания к их применению. Отсюда вытекает еще один вывод: необходимо иметь набор столь же обязательных «эталонных» препаратов сравнения. Оценивая потенциальную эффективность нового вещества, нельзя ограничиваться его сравнением, например, с фенамином или сиднокарбом. В качестве «эталонов» сравнения в опытах на крысах мы предлагаем: сиднокарб (3 мг/кг), пирацетам (50 мг/кг), ацефен (20 мг/кг), этимизол (2,5 мг/кг). Этот перечень может быть расширен исследователем в зависимости от особенностей спектра действия нового вещества и доступности препаратов.

К настоящему времени довольно полно исследованы различные подходы к рациональному поиску фармакологических веществ, улучшающих разные элементы высшей нервной деятельности, обучение и память у интактных животных; в целом разработана методическая сторона проблемы [Кругликов Р. И., 1981; Бородин Ю. С., Зайцев Ю. В., 1982, и др.]. Однако данные опытов на интактных животных часто не позволяют прогнозировать целесообразность применения и эффективность нового средства при нарушениях умственной деятельности в клинике. Патогенез и характер таких нарушений разнообразны, что остро ставит вопрос о необходимости моделирования типовых патологических процессов, ведущих к развитию астенических состояний и депрессий. Обсуждению этих вопросов целесообразно предпослать перечень возможных показаний к назначению фармакологических веществ, оптимизирующих умственную работоспособность человека:

— астенические и депрессивные состояния после черепно-мозговых травм, нейроинфекций, на фоне различных соматичес-

ких заболеваний (депрессии психотического уровня мы не рассматриваем);

— нарушения памяти и мышления после острых и на фоне хронических расстройств мозгового кровообращения;

— нарушения умственной работоспособности в условиях длительного или повторяющегося стресса, избытка информации или недостатка времени на ее переработку, острого или хронического утомления;

— постепенная утрата умственной работоспособности, жизненных интересов и целей при старении организма;

— астенические и депрессивные расстройства в результате продолжительной терапии транквилизаторами, нейролептиками и другими депрессантами ЦНС — их лечение после прекращения приема депрессантов и профилактика (коррекция в процессе приема последних).

Как и оценка принципиального действия новых соединений на высшую нервную деятельность исследование фармакотерапевтических возможностей препаратов требует создания системы моделей, имитирующих основные формы патологических состояний. Наш опыт свидетельствует о том, что такие модели позволяют существенно дифференцировать известные и новые препараты с примерно одинаковым конечным позитивным действием на высшую нервную деятельность у интактных животных. Использование последних в обычных опытах недостаточно правомерно для прогнозирования клинического изучения препаратов с потенциальным восстанавливающим и оптимизирующим влиянием на умственную работоспособность человека.

С учетом необходимости проведения массовых экспериментов на этапе отбора и оценки таких препаратов (при нарушениях высшей нервной деятельности непсихотического уровня) удовлетворительный результат дают две модели: 1) длительное лишение крыс сна с минимальной по мощности постоянной физической нагрузкой — эта модель будет детально рассмотрена ниже; 2) дозированная черепно-мозговая травма у крыс. Модель дозированной черепно-мозговой травмы [Виноградов В. М., Гречко А. Т., 1982], на наш взгляд, представляет для фармакологов значительный интерес. Она адекватна в прямом смысле и в какой-то степени воспроизводит острые повреждения мозговой ткани вообще с их характерными особенностями: кровоизлияние, отек, локальные нарушения мозгового кровообращения, гибель определенной части нервных элементов и дистрофия разной степени обратимости других клеток, компенсаторные процессы и др. По выраженности нарушений обучаемости, воспроизведения навыка и другим признакам, отражающим степень повреждения мозга, травмированных животных можно условно разделить на три группы: с тяжелым, средней тяжести и легким течением черепно-мозговой травмы. Введение им в остром периоде препаратов типа пирacetama существенно изменяет картину патологического состояния и спектр распределения животных в группах



по признаку обучаемости условной реакции активного избегания. В опытной группе крыс увеличивается число животных с легким и средней тяжести течением черепно-мозговой травмы, уменьшается — с тяжелым. Учитывая значительную частоту таких травм (до 70—80%) при наиболее распространенных транспортных повреждениях, а также длительный период астении даже после легкого сотрясения мозга (до 6 мес и более), разработку средств посттравматических нарушений умственной работоспособности следует считать весьма актуальной. Между тем психостимуляторы фенаминовой группы примерно с одинаковым по сравнению с пирацетамом конечным действием на высшую нервную деятельность интактных крыс дают на этой модели отрицательный результат. Более далекой, но в определенной степени правомерной является аналогия данной модели с инсультом. Прямое моделирование нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу у мелких лабораторных животных не дает стандартной картины и вряд ли вообще возможно в хроническом эксперименте. При острых же расстройствах церебрального кровотока и в эксперименте, и в клинике приоритет принадлежит антигипоксантами.

Картина острого утомления на фоне лишения сна, психоэмоционального напряжения неплохо моделируется на крысах, помещенных на 2—3 сут в медленно вращающийся барабан. Физическая нагрузка в этих условиях минимальна и истощения метаболического резерва не происходит, но уже на 4-е сутки вращения погибают практически все подопытные животные. Метод дает достаточно стандартную картину экстремальной ситуации, существенно подавляющей высшую нервную деятельность с выраженным стрессиндромом. Нам представляется эта модель удачной для отбора и анализа действия фармакологических веществ, которые потенциально способны поддерживать или восстанавливать умственную работоспособность человека в условиях дефицита сна и больших психоэмоциональных нагрузок. Профилактическое и лечебное назначение лекарственных веществ в экстремальных условиях подчинено решению двух задач: а) оптимизации умственной и физической дееспособности, б) защите организма от стресса.

Тривиальным и оправдавшим себя в клинике подходом является применение различных, в основном бензодиазепиновых, анксиолитиков. Стресс-протективное действие последних у больных ИБС, гипертонической, язвенной болезнями и с другими патологическими состояниями высокоэффективно. Однако при часто повторяющихся в жизни или при продолжительных стрессовых ситуациях длительное применение бензодиазепинов неизбежно ведет к типичным побочным реакциям — к снижению умственной и физической работоспособности, сонливости, замедлению реакций на раздражители, нарушениям в аффективной сфере и т. п. В конечном счете работоспособность на фоне приема бензодиазепинов прогрессивно снижается. Наконец, постоянный

прием транквилизаторов при сколько-нибудь отрицательных значительных жизненных ситуациях и трудностях вряд ли способствует выработке адаптации организма к стрессу. Перспективным, на наш взгляд, решением проблемы явилось бы создание фармакологических средств, более избирательно «отсекающих» выход стрессовой информации на центры вегетативной и эндокринной систем с нивелированием всех отрицательных проявлений стресса от микронарушений мозгового кровообращения и более значительных — коронарного, до повреждения слизистых оболочек желудка и снижения иммунитета. При этом предполагается (в идеальном варианте) не только защита высшей нервной деятельности и физической выносливости от стресса, но и их сохранение на исходном уровне с формированием адаптации. Первые результаты разработки этого направления изложены в настоящей главе.

Краткая характеристика существующих подходов к созданию фармакологических «оптимизаторов» умственной работоспособности на примере наиболее изученных средств приводится ниже: Применительно к задачам реабилитации высшей нервной деятельности после различных повреждений ЦНС наш выбор остается принципиально таким же, как и при создании препаратов, улучшающих восстановление физической работоспособности. Мы отдаем предпочтение разработке лекарственных веществ с «немедиаторным» типом действия, первично активирующих энергетический и пластический обмен мозга и за счет этого повышающих резервы, уровень функционирования и адаптацию ЦНС. Рабочая классификация «оптимизаторов» из разных фармакологических групп [Бобков Ю. Г., Виноградов В. М., 1982] имеет следующий вид.

#### **Рабочая классификация фармакологических средств, оптимизирующих умственную работоспособность**

1. Повышают общий тонус мозга и уровень эмоционального реагирования
  - адреномиметики непрямого действия: фенамин, центедрин, сиднокарб, катовит, реактиван и др.;
  - ингибиторы фосфодиэстеразы и антагонисты аденозина: кофенин, теofilлин и другие ксантины;
  - стимуляторы ЦНС с общетонизирующим действием: стрихнин, скуренин, эхинопсин, китайский лимонник, левзея и др.;
  - антидепрессанты с преобладанием тимолептического и активирующего эффектов: ниламид и др.
2. Активируют медиацию в структурах мозга, имеющих отношение к процессам обучения
  - антихолинэстеразные препараты: галантамин и др.;
  - олигопептиды «памяти»: фрагменты АКТГ, кортикотропин, МСГ, лизилвазопрессин и др.
3. Активируют энергетический и пластический обмен мозга
  - психоэнергизаторы и ноотропные средства: пирацетам, дебрумил, тонибрал, мефексамид, панклар, эуклидан и др.;
  - актопротекторы типа пирувата и сукцината гутимины;
  - этимизол и аналоги;
  - оротат, рибоксин, РНК и продукты ее деградации

4. Оптимизируют эмоциональный статус и уровень возбудимости мозга в стрессовых ситуациях и у больных

- транквилизаторы (анксиолитики) различных групп;
- антидепрессанты с преобладанием седативного действия;
- $\beta$ -адренолитики типа анаприлина.

Нетрудно заметить, что ряд препаратов и групп, приведенных в классификации, совпадают с теми, которые используются для повышения или восстановления физической работоспособности. Такое совпадение не случайно и отражает общие фундаментальные механизмы, лежащие в основе формирования, обеспечения и выражения различных форм активной деятельности человека. Фармакологическое вмешательство в эти процессы сказывается положительно и на умственной, и на физической работоспособности, что обеспечивает в реабилитационном периоде значительный выигрыш и для больного, и для врача. Однако это совпадение не абсолютно, во всяком случае количественные различия в действии фармакологических средств на эти формы работоспособности могут быть значительными. Наконец, «оптимизаторы» физической работоспособности оказывают действие в нужном направлении, которое сравнительно мало зависит от характерологических свойств личности. При использовании тех же или иных средств для оптимизации умственной деятельности количественный эффект, а часто и качественный прямо связан с этими свойствами, а в их границах — с особенностями реагирования (настроение, уровень возбудимости мозга, эмоциональное состояние и др.) в данный момент.

#### **Фармакологическая характеристика средств, повышающих умственную деятельность человека**

Бурное развитие психофармакологии, появление новых оригинальных препаратов, улучшающих энергетический и пластический обмен мозга, привели к существенному изменению взглядов на пути разработки средств, оптимизирующих умственную деятельность человека. Первоначально под ними подразумевали соединения, активирующие ЦНС в целом и обладающие периферическими симпатомиметическими свойствами [Neuman M., 1970]. У ряда новых психостимуляторов (катовит, тозалин) эти нежелательные периферические свойства удалось редуцировать, а у производных сиднонимина (сиднокарб, сиднофен и др.) они выражены незначительно [Альтшулер Р. А., 1977]. В настоящее время группа психостимулирующих средств представлена также препаратами, которые могут избирательно активировать интегративные механизмы мозга, имеющие отношение к обучению и памяти [Giurgea G., 1972; 1982; Zorifian R., 1976, и др.]

#### **Фармакологические особенности действия психостимуляторов**

К основной группе психостимуляторов относятся препараты, действующие через адренергические механизмы. Химически это неоднородная группа соединений, объединяющая: а) симпатомиметики — препараты, близкие по

структуре и механизму действия к фенилалкиламинам, фенамину и первиту-ну (центедрин, пиридрол, пемолин реактиван, катинон, сиднокарб и др.); б) ингибиторы фосфодиэстеразы (производные метилксантинов); в) ингиби-торы моноаминоксидазы (трансамин, ипразид, иниламид и др.). В качестве психостимуляторов в основном используются препараты первых двух групп; ингибиторы МАО, обладающие «антидепрессивным» действием, применяют преимущественно в психиатрической практике для купирования депрессивного синдрома у больных.

Как известно, возбуждающее влияние препаратов фенаминового ряда связано с их центральным симпатомиметическим эффектом, в основе кото-рого лежат высвобождение катехоламинов из пресинаптических гранул и торможение обратного нейронального захвата медиатора [Бородкин Ю. С., Зайцев Ю. В., 1982; Groves P. et al., 1979]. Биохимические сдвиги при при-менении препаратов этой группы обусловлены повышением активности аде-нилатциклазы постсинаптической мембраны адренорецептора, способствую-щей образованию цАМФ. Синтезированные нуклеотиды в свою очередь ак-тивируют систему протеинкиназы, фосфорилирующих различные, в том числе и мембранные, белки, что приводит к изменениям ионной проницаемости и эффективности синаптической передачи, конформационным перестройкам структурных и ферментных белков [Кометиани А. А. и др., 1980]. Цикличе-ские нуклеотиды (цАМФ и в большей степени цГМФ) принимают участие в реализации влияния нейромедиаторов на синтез РНК и белка в нервной тка-ни. В настоящее время установлено, что независимо от механизма увеличе-ние биосинтеза РНК сопровождается ускорением процесса обучения и более быстрой консолидацией энграммы [Matties H. et al., 1978]. Таким образом, симпатомиметические амины могут оказывать положительное влияние на процессы краткосрочной и долговременной памяти, при этом эффекты пре-паратов зависят от дозы, уровня бодрствования, индивидуально-личностных особенностей человека [Бородкин Ю. С., Зайцев Ю. В., 1982; Berardelli A. et al., 1980]. Изменения со стороны ЦНС под влиянием фенаминоподобных средств имеют черты диффузной активации адренергических систем мозга и характеризуются повышением уровня бодрствования (особенно на фоне его предварительного снижения), лежащего в основе умственной и моторной дея-тельности, нарушением суточной ритмики сна, интенсификацией окислитель-ных процессов, снижением КПД тканевого дыхания, накоплением лактата, ацидозом [Iversen L., 1979, и др.]. Названные свойства приводят к неадекват-ному расходу энергетического фонда, повышению кислородного запроса и относительной гипоксии тканей. Фенамин и его многочисленные аналоги яв-ляются типичными представителями психостимуляторов «мобилизирующего» типа действия. Длительное использование препаратов данной группы может приводить к истощению фонда катехоламинов, а применение больших доз к появлению психотической симптоматики. Это особенно характерно для фе-намина, который обладает способностью накапливать высокие концентрации дофамина в синаптической области за счет блокады механизмов обратного захвата дофамина и растормаживания тирозингидроксилазы [Owen F. et al., 1981], что может проявляться в повышении тревожности, треморе, не-адекватности поведения. Хроническое введение фенамина принято рассмат-ривать как экспериментальную модель шизофрении [Weiner J. J. et al., 1981].

Меньшее число побочных, нежелательных эффектов присуще новому препарату этой группы — сиднокарбу, отличия которого от фенамина связы-вают с влиянием сиднокарба преимущественно на стабильные, а фенамина на лабильные формы нейронального депо норадреналина [Альтшулер Р. А. и др., 1973], а также с меньшим влиянием сиднокарба на дофаминергиче-ские системы мозга и более быстрой элиминацией по сравнению с фенами-ном [Рощина Л. Ф. и др., 1975]. При повторном приеме сиднокарба его стимулирующие эффекты сменяются угнетением условных рефлексов, увели-чением латентных периодов реакций [Мехедова А. Я., Лукьянова С. Н., 1975], нарушением дифференцировки зрительных сигналов [Мачула А. И. и др., 1980], что объясняется утратой связи между стимулом и его информа-ционной значимостью. Клиническое использование препаратов фенаминового

типа связано с определенными ограничениями из-за большого количества противопоказаний, невозможности длительного курсового приема, развития пристрастия.

Среди производных метилксантина наиболее выраженным центральным стимулирующим свойством обладает кофеин. В основе большинства фармакологических эффектов кофеина лежит его способность ингибировать фосфодиэстеразу и таким образом способствовать внутриклеточному накоплению цАМФ [Puglis L. et al., 1979]. В то же время некоторые стимулирующие эффекты метилксантинов связаны с блокадой центральных аденозиновых рецепторов [Pole P. et al., 1981], которые, как полагают, могут оказывать модулирующее (тормозное) влияние на адренергическую передачу [Hedqvist P., Fredholm B., 1979]. Определенная избирательность действия кофеина на структуры ЦНС в значительной мере связана с неоднородностью фосфодиэстераз различных клеток, что и обуславливает возможность селективного взаимодействия. По выраженности психостимулирующего действия кофеин уступает препаратам фенаминового ряда. В малых дозах (1—2 мг/кг) он оказывает умеренное положительное влияние на высшую нервную деятельность, а в больших дозах (10—20 мг/кг) нарушает ее [Doll'olio A. et al., 1978]. Применение кофеина в осложненных условиях может усиливать вызванные стрессом гормональные и патофизиологические сдвиги [Henry J., 1980]. Эти данные представляют особый интерес, так как показано, что метилксантины могут конкурировать с эндогенными лигандами «бензодиазепиновых рецепторов» [Muller W., 1981] и устранять центральные эффекты диазепама [Boulender J. et al., 1982].

## Ноотропные средства — особенности центрального действия

К числу последних достижений современной психофармакологии следует отнести создание и внедрение в клиническую практику ноотропных средств и психоэнергизаторов — препаратов метаболического типа действия, которые способны: а) активировать пластические процессы в ЦНС за счет усиления синтеза РНК и белков, в результате чего ускоряется течение восстановительных и адаптивных реакций; б) улучшать энергетический статус клеток мозга и повышать их резистентность к различным неблагоприятным факторам (гипоксия, интоксикация и др.); в) оказывать положительное влияние на высшие психические функции мозга. В эту группу принято относить такие лекарственные вещества, которые, будучи различными по химической структуре, точкам приложения и механизму действия, обладают общей способностью оказывать положительное влияние на процессы тканевого метаболизма в ЦНС, активировать интегративные механизмы мозга, имеющие отношение к обучению и памяти, а также повышать устойчивость ЦНС к воздействию неблагоприятных факторов различного генеза. Состав группы окончательно не определился. В нее входят пирацетам, деанол, центрофеноксин, мефесамид, гемибетал, пиридитол, этирацетам, пиракем, пантогам и др. Все названные препараты могут рассматриваться как дериваты активных эндогенных соединений, принимающих непосредственное участие в различных видах обмена [Ковлер М. А. и др., 1981; Бобков Ю. Г., Виноградов В. М., 1982; Giurgea C., 1982].

Пирацетам (2-оксо-1-пирролидин ацетамид) был впервые синтезирован в Бельгии в 1963 г., где выпускается в настоящее время под названием «ноотропил». Являясь циклическим производным ГАМК, он легко проникает через гематоэнцефалический барьер, который непроницаем для ГАМК, но при этом не оказывает ГАМК-подобного действия [Skondia V., 1978]. Препарат быстро всасывается независимо от способа введения и почти полностью (90%) выводится почками в неизмененном виде. Обладая высоким тропизмом к мозговой ткани, пирацетам изменяет ее метаболизм, повышает утилизацию глюкозы, увеличивает скорость оборота АТФ и РНК, способствует синтезу фосфолипидов [Машковский М. Д. и др., 1977; Woelk H., 1979]. Пирацетам улучшает обучаемость и повышает устойчивость консолидации к

амнезирующему влиянию электрошока и ингибиторов синтеза белка [Giurgea C., 1972], устраняет онтогенетический минимум в способности крыс к обучению [Hassmannova J., Mysliveček J., 1980]. Исключительная важность пластических процессов в формировании и воспроизведении следов долговременной памяти подробно рассмотрена в обзорах [Дергачев В. В., 1977; Кругликов Р. И., 1981; Бородин Ю. С., Зайцев Ю. В., 1982].

Данные о влиянии пирacetамa на спонтанную биоэлектрическую активность мозга неоднозначны, что, по-видимому, связано с различными методами анализа ЭЭГ. При визуальной оценке ЭЭГ каких-либо изменений при введении препарата обнаружено не было [Машковский М. Д. и др., 1977]. Однако применение спектрального анализа позволило выявить увеличение синхронизации и частоты медленной ритмической активности гиппокампа на фоне пирacetамa [Krug M. et al., 1978]. При исследовании ЭЭГ у больных и здоровых исследуемых, принимавших препарат в течение 2 нед, отмечены изменения, касающиеся преимущественно показателей  $\alpha$ -ритма [Issakson A. et al., 1981]. Пирacetам облегчает межполушарную передачу информации, увеличивает положительную и отрицательную фазы транскаллозального вызванного потенциала [Giurgea C., 1970], что может служить электрофизиологическим подтверждением влияния препарата как на поверхностные, так и на глубокие слои коры мозга. Однако представление о селективности такого взаимодействия в настоящее время ставится под сомнение. Согласно данным ауторадиографического исследования распределения  $^{14}\text{C}$ -пирacetамa, он концентрируется не только в коре, но и в ряде других структур, таких, как гиппокамп, хвостатое ядро, что может свидетельствовать о вовлечении и этих образований в реализацию эффектов препарата. Эта точка зрения совпадает с данными, полученными при анализе влияния пирacetамa на зрительные вызванные потенциалы у кошек [Nikolova M. et al., 1980].

Пирacetам повышает устойчивость мозга к воздействию гипоксии, интоксикации [Mosergoon F., Giurgea C., 1974]. Его применение при гипоксических состояниях оказывает благоприятное действие на структуру нейронов, в частности на клеточную и ядерную оболочки, рибосомальный аппарат, структуру митохондрий и лизосом. Исключительно важно, что при этом быстро восстанавливается дыхательная активность митохондрий, что обеспечивает адекватное энергетическое снабжение нейронов — не возникает условий для аутолиза [Полунин Б. А., и др., 1979].

Пирacetам повышает эффективность контроля коры больших полушарий над диэнцефальной областью [Giurgea C., 1972], стимулирует «запечатлевание» (импринтинг) и его восстановление у цыплят, подвергшихся радиоактивному облучению в эмбриогенезе [Рижинашвили Р. С. и др., 1979].

Сочетание положительного влияния препарата на высшие интегративные функции мозга с модально неспецифическим церебропротективным действием и обусловило широкий диапазон его клинического применения в психиатрической, неврологической и нейрохирургической практике. При этом отмечают ускорение процессов функциональной реабилитации после черепно-мозговых травм, инсультов, интоксикаций, улучшение показателей памяти, внимания и мышления [Нисс А. И., 1981; Bente D. et al., 1979].

Следующим препаратом в ряду ноотропных средств является деанол (2-диметиламиноэтанол) — химическое соединение, связанное с обменом холина. Последний, как известно, может образовываться в ЦНС из аминокислоты серина путем декарбоксилирования до этаноламина с последующим присоединением трех метильных групп, источником которых служит S-адеинозилмететонин [Уайт А. и др., 1981]. Именно на этом уровне деанол и его многочисленные производные (центрофеноксин, мефексамид, и др.) способствуют повышению уровня холина в ЦНС, его включению в синтез ацетилхолина в коре, ретикулярной формации, гиппокампе и в других структурах [Rausa Ch. et al., 1981]. Поглощение холина и его включение в синтез ацетилхолина на срезах гиппокампа положительно коррелирует с показателями долговременной памяти предварительно тестируемых крыс [Rausa Ch. et al., 1981]. Однако холин не только входит в состав ацетилхолина, но и участвует в синтезе фосфолипидов мозга, включая фосфолипиды мембран нервных клеток. С учетом этой функции холина производные деа-

нола можно рассматривать как эффективные средства воздействия на процессы консолидации памяти, что имеет экспериментальное подтверждение [Виноградов В. М. и др., 1980, 1981, 1982].

Клиническое изучение производных деанола выявило их высокую эффективность при различных астенических состояниях с сопутствующими нарушениями памяти и внимания в гериатрической и психиатрической практике [Gedye L. et al., 1972]. Нарастающую при старении «пессимальную структуризацию» молекул белков и нуклеиновых кислот рассматривают в настоящее время как один из ведущих факторов затухающего самообновления клеток макроорганизма. Оказалось, что центрофеноксин снижает содержание в нейронах мозга «пигмента старения» липофусцина и оказывает «омолаживающее» действие на ЦНС лабораторных животных и человека [Nandy R., 1970]. Не исключено, что это действие препарата связано с активацией генома нейронов. Управление активностью генома клетки с целью поддержания ее полноценного обновления, несомненно, имеет чрезвычайно важное значение. В этом отношении особый интерес представляют данные о дерепрессирующем влиянии фосфолипидов на процессы транскрипции гистоновых генов [Kleingmith L., Stein G., 1976], что может служить важным основанием применения ноотропных средств в гериатрии.

## Нейропептиды как эндогенные регуляторы и их клиническое применение

В последнее десятилетие все большее внимание психофармакологов привлекает новый класс эндогенных регуляторов — нейропептиды. Качественно новое свойство этих нейрорегуляторов — их способность не только выполнять функции нейрогормонов, но и индуцировать целостные поведенческие реакции [Ашмарин И. П., 1975, 1977, 1979; Bohns V. et al., 1978]. Особый интерес с точки зрения рассматриваемой темы представляют сведения, касающиеся их возможного практического использования как средств оптимизации умственной деятельности человека. Действительно, к настоящему времени получено много экспериментальных данных о влиянии кортикотропина, вазопрессина и их структурных аналогов на процессы обучения и памяти [Бородин Ю. С., Зайцев Ю. В., 1982; Montaskus P., 1982].

Так, установлено, что вазопрессин ускоряет процессы обучения у крыс и удлиняет период угашения выработанного навыка [de Wied, 1977], устраняет амнезию, вызванную электрошоком и ингибитором синтеза белка пуromицином [Walter R. et al., 1975], причем эта способность исчезает при разрушении гиппокампа [Van Wimpwegman G., 1977]. Эти и другие экспериментальные данные указывают на влияние вазопрессина, преимущественно на процессы консолидации и долговременной памяти, реализующиеся с участием лимбической системы мозга [Van Ree et al., 1978].

Клиническое испытание вазопрессина фирмы «Сигма» при лечении астенического синдрома у больных с церебральным атеросклерозом [Виноградов В. М. и др., 1982] выявило улучшение субъективных показателей у 78% больных, психологических показателей (состояние памяти, внимания) у 85% обследованных и психофизиологических (сенсомоторные реакции, теппинг-тест, последующее и компенсаторное слежение) у 55% больных.

Применение вазопрессина оказалось также эффективным у больных с посттравматической амнезией, корсаковским синдромом, нарушениями памяти на почве старческого слабоумия.

АКТГ и его фрагменты (АКТГ<sub>4-7</sub>, АКТГ<sub>4-10</sub> и др.) улучшают обучаемость путем повышения мотивации и избирательности внимания, причем эти

эффекты также связывают с их влиянием на лимбические структуры мозга [Bohns V. et al., 1978]. Исследования на здоровых добровольцах свидетельствуют о положительных эффектах фрагмента АКТГ<sub>4-10</sub> на уровень перцептивного внимания и скорость реакций, а у больных с нарушениями памяти и на воспроизведение информации [Brancopnier R. et al., 1979].

Другая группа эндогенных пептидов, оказывающая влияние на поведение, представлена либеринами и статинами гипоталамуса. Так, например, тиротропинрелизинг-фактор не только стимулирует высвобождение АКТГ, но и оказывает многочисленные нейротропные эффекты, среди которых можно отметить антидепрессивную активность, выявленную при клиническом испытании препарата [Van der Bung N. et al., 1976]. Антидепрессивная активность обнаружена также у статина меланоцитостимулирующего гормона, который препятствует развитию экспериментальной амнезии, вызванной пуромидином, и облегчает течение синдрома абстиненции у наркоманов [Van Ree J. et al., 1978].

Таким образом, к настоящему времени имеется большое количество данных, свидетельствующих о возможности использования олигопептидов «памяти» в нервно-психиатрической практике. Однако пока еще не ясны отдаленные последствия такой терапии, нельзя исключить также возможность многочисленных побочных действий при их длительном применении, что связано с наличием более чем одного типа рецепторов для каждого из нейропептидов.

### Энергодающие соединения и субстраты

Группа естественных соединений, участвующих в обменных процессах, представлена энергодающими и анаболизирующими веществами, которые способны быстро входить в реакции субстратного фосфорилирования или улучшить пластические процессы. К ним можно отнести оротовую, фолиевую, янтарную кислоты и их соли, рибоксин, различные кофакторы и предшественники синтеза нуклеиновых кислот. Эти вещества можно рассматривать как стимуляторы процессов восстановления вообще, и они могут быть, безусловно, полезным дополнением к более активным препаратам группы ноотропных средств [Виноградов В. М. и др., 1979; Yonkov D. et al., 1981]. Следует отметить, что дифенилалкильные моноэфиры янтарной и родственных ей кислот обладают также способностью ингибировать активность фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов. Это свойство определяется наличием в соединениях дифенильной группировки и сопровождается более выраженной психостимулирующей активностью.

Таким образом, можно заключить, что создание ноотропных средств явилось важным шагом на пути решения ряда практических задач, связанных с профилактикой и терапией широко распространенных астенических состояний, острого и хронического утомления, реабилитации больных после заболеваний и травм ЦНС. Вместе с тем общепринятые методы характеристики психоактивных соединений не всегда позволяют идентифицировать названную группу препаратов, которые, как правило,



малоактивны в классических экспериментально-фармакологических тестах. В связи с этим представляется актуальным разработка более эффективных методов их выявления и оценки.

### **Сравнительная фармако-электроэнцефалографическая характеристика мефексамида и сиднокарба**

Одной из основных тенденций при оценке влияния фармакологического вещества на биоэлектрическую активность мозга является переход к анализу изменений интрацентральных отношений, вызванных нейротропными средствами, и сопоставлению полученных данных с поведенческими эффектами исследуемых соединений. В суммарной биоэлектрической активности находят свое отражение как синаптические, так и дендритные и, возможно, глиальные потенциалы, и она может служить интегральным показателем состояния этих структур [Труш В. Д., Кориневский А. В., 1978].

Согласно обзорам, посвященным методам количественной оценки ЭЭГ, их насчитывается не менее шести-семи десятков [Труш В. Д., Кориневский А. В., 1978; Taylor P., Tolhuret D., 1979, и др.] и выбор адекватного метода должен быть основан на условиях и требованиях самого фармакологического эксперимента. В связи с этим большой интерес представляют данные, полученные при изучении корреляционных отношений различных отведений ЭЭГ, которые показали, что их синхронная активация тесно связана с поведением [Ливанов М. Н., 1981; Королькова Т. А., Труш В. Д., 1980], увеличение корреляций сопровождается более эффективной выработкой условных рефлексов.

Результаты исследований, связанных с разрушением и раздражением различных подкорковых структур, указывают на решающую роль в механизмах пространственной синхронизации корково-подкорковых взаимоотношений [Могилевский А. Я., Колотенко Г. А., 1980]. Исследование ретикулярной формации, таламуса, гиппокампа и других подкорковых образований обнаружило их активное участие в процессах формирования временной связи [Виноградова О. С., 1975; Симонов П. В., 1979].

К настоящему времени установлено, что для нормальных реакций на внешний стимул необходим определенный уровень когерентности электрических процессов, причем синхронность может наблюдаться не во всех, а в избирательно связанных структурах, набор которых изменяется при различных формах поведения [Симонов П. В., 1979; Ливанов М. Н., 1981].

Эти и другие данные свидетельствуют о важности исследования взаимосвязи биоэлектрических процессов, регистрируемых в различных областях мозга, для характеристики функционального состояния ЦНС, модулируемого препаратом, на фоне которого облегчается условно-рефлекторная деятельность.

Анализ изменений интрацентральных отношений, вызванный нейротропными средствами, значительно упрощается, если основан на использовании методов вторичной обработки выбранных информативных параметров, включающих усреднение спектров, вычисление корреляционных взаимосвязей с последующим их факторным отображением. Показано, что такая многократная обработка не только позволяет исследовать тонкие изменения ЭЭГ, не обнаруживаемые другими методами, но и дает возможность предсказать некоторые клинические эффекты препаратов [Bente D., 1979]. В качестве ис-

ходных параметров для такой обработки можно брать не только мгновенные значения ЭЭГ, но и ее структурные характеристики, в частности параметр Рила. Метод Рила заключается в измерении показателя, равного отношению частоты ЭЭГ к ее амплитуде, и вычислении интегральных значений этого параметра за 10-секундные временные интервалы [Riehl J., 1966]. Сопоставление метода Рила с другими методами дало экспериментальное подтверждение большой информативности этого показателя [Генкин А. А., Медведев В. И., 1973]; его высокая чувствительность к минимальным сдвигам уровня бодрствования особенно ценна в фармакологическом эксперименте.

Следует подчеркнуть, что ряд авторов отмечают преимущество именно усредненных параметров ЭЭГ. Эти параметры, отражая особенности текущего функционального состояния мозга, оказываются определенным образом связанными с такими сложными характеристиками деятельности ЦНС, как запоминание и воспроизведение следов памяти, решение задач информационного поиска и распознавания зрительных образов [Хризман Т. П., Зайцева Л. М., 1977; Русалов В. М., Бодунов М. В., 1980]. Можно ожидать, что оценка взаимосвязи биоэлектрических процессов различных структур мозга, получаемая не для мгновенных значений ЭЭГ, а для более общих элементов колебательного процесса, окажется еще более информативной.

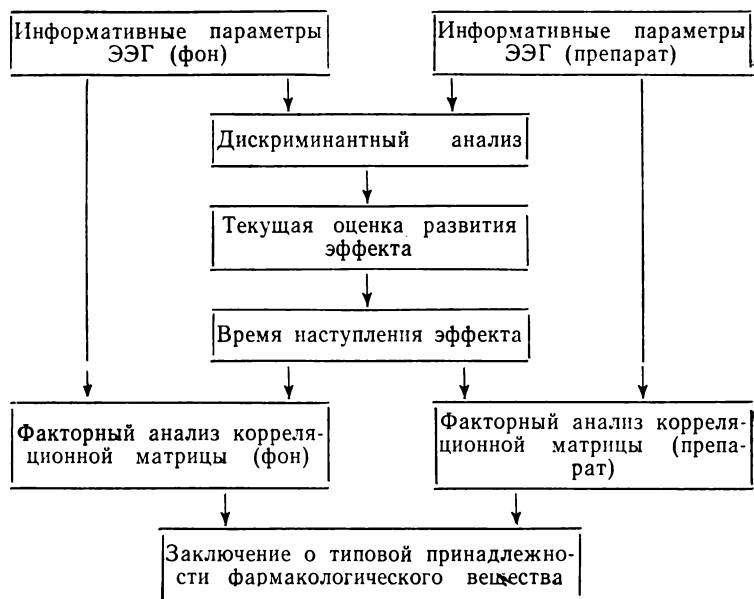
Приведенные данные литературы явились предпосылкой для разработки методического подхода, позволяющего проводить оценку структуры системного ответа ЦНС на введение психотропных веществ и на основе этой оценки получать характеристику нейротропной активности исследуемых соединений. Названный методический подход включает следующее: а) выбор в качестве исходных информативных характеристик ЭЭГ параметра Рила; б) дискриминантный анализ выбранных параметров с целью выяснения времени наступления эффекта на введение параметра (по совокупности всех отведений); в) факторный анализ структуры корреляционных матриц параметров Рила; г) сопоставление данных анализа ЭЭГ с результатами, полученными при оценке поведенческих эффектов препаратов.

Применение дискриминантного анализа для вторичной обработки информативных параметров ЭЭГ позволяет по совокупности исследуемых отведений решать задачу классификации исходного и последующих состояний ЭЭГ в различные сроки после введения фармакологических веществ. Достижение достоверной классификации, определяемой по  $T^2$ -критерию Хотеллинга, с уровнем вероятности  $p \leq 0,05$  свидетельствует об изменении характера биоэлектрической активности мозга, вызванной введением препарата. Таким образом, решается вопрос о времени развития эффекта фармакологического вещества и осуществляется выбор соответствующего временного интервала для дальнейшего качественного анализа.

Применение факторного анализа (метод главных компонент) ставит своей целью анализ корреляций между биоэлектрическими процессами различных структур мозга и представление результатов в виде факторов, что позволяет оценивать нейротропную активность исследуемых фармакологических веществ с системных позиций, т. е. выявлять тот ведущий комплекс взаимосвязей, который лежит в основе функционального состояния, модулируемого препаратом (схема 2).

## ОБЩАЯ СХЕМА ПРОВЕДЕНИЯ И ОБРАБОТКИ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

## Схема эксперимента



Однако для фармако-электроэнцефалографической характеристики нейротропных средств необходимо сопоставление данных анализа ЭЭГ с результатами, полученными при исследовании влияния препаратов на показатели функциональной активности ЦНС и физической выносливости на том же временном интервале. Оценка общей поведенческой активности проводилась по тесту «открытого поля» по совокупности всех поведенческих проявлений; оценка физической выносливости — по тесту плавания с грузом, равным 10% от массы тела; оценка нервной деятельности — по тесту выработки условной реакции избегания (УРИ) аверсивного стимула воды в У-образном водном лабиринте [Bättig K. 1969]. Методика водного лабиринта минимизирует половые, возрастные и линейные различия животных, оказывается наиболее адекватной поставленным задачам.

Описанный методический подход был использован для анализа эффектов ноотропных средств и психостимуляторов. Опыты выполнены на взрослых крысах-самцах. Показатели суммарной биоэлектрической активности отводились монополярно от сомоторной коры, таламуса, переднего гипоталамуса и ретикулярной формации среднего мозга. В качестве информативных параметров ЭЭГ использовались матрицы коэффициентов Рила,

снятые до и после введения препаратов с помощью аналоговой вычислительной машины АВМ МПТ-9. Статистическая обработка по программам дискриминантного и факторного анализов проводилась на ЭВМ «Электроника 100/16 И».

В табл. 17 приведены результаты дискриминантного анализа параметров Рила, полученных до и на фоне введения сиднокарба (10 мг/кг) и мефексамида (25 мг/кг). Достоверное разделение исследуемых выборок (по  $T^2$ -критерию Хотеллинга) свидетельствует о развитии нейротропного эффекта.

Т а б л и ц а 17

Результаты дискриминантного анализа ЭЭГ на фоне введения сиднокарба и мефексамида

Исследуемые временные ин- тервалы, мин	Фактическое значение $T^2$ -критерия Хотеллинга		
	препараты		
	изотонический раствор хлори- да натрия	сиднокарб	мефексамид
15	$5,6 \pm 2,7$	$19,8 \pm 4,1$	$9,95 \pm 3,9$
30	$7,3 \pm 2,2$	$30,7 \pm 4,8^*$	$20,1 \pm 4,3$
45	$10,1 \pm 3,1$	$34,7 \pm 3,8^*$	$45,9 \pm 6,8^*$
60	$13,2 \pm 3,8$	$32,2 \pm 4,1^*$	$50,1 \pm 7,1^*$

П р и м е ч а н и е.  $T^2$  — критическое = 20,6. \* При выполнении условия  $T$  — фактическое  $\geq T$  — критического, отличие информативных параметров ЭЭГ от фоновых значений достоверно  $p \leq 0,05$ .

В табл. 18 и 19 приведены результаты факторного анализа корреляционных матриц коэффициентов Рила, полученных для сиднокарба на 30-й минуте и для мефексамида на 45-й минуте от момента введения.

Т а б л и ц а 18

Усредненные главные компоненты корреляционных матриц коэффициентов Рила на фоне введения сиднокарба ( $n=8$ )

Структура мозга	Коэффициенты главных компонент	
	первая	вторая
	компонента	
Гипоталамус	$0,369 \pm 0,030$	$0,490 \pm 0,044$
Таламус	$0,508 \pm 0,049$	$0,323 \pm 0,029$
Гиппокамп	$0,468 \pm 0,043$	$-0,102 \pm 0,011$
Кора	$0,438 \pm 0,027$	$-0,389 \pm 0,034$
Ретикулярная формация	$0,441 \pm 0,039$	$-0,702 \pm 0,038$
	$64 \pm 13^*$	$16 \pm 5^*$
	Монополярный**	Биполярный**

П р и м е ч а н и е. Эпоха анализа ЭЭГ — 2 мин; \* — процент объясненной дисперсии, \*\* — характер фактора.

Введение изотонического раствора хлорида натрия не привело к существенному изменению биоэлектрической активности мозга на исследуемом временном интервале (см. табл. 17) и не повлияло на исходную структуру корреляционных матриц. В то же время можно выделить два основных фактора, связанных с действием фармакологических веществ: а) монополярного, характеризующего положительные взаимосвязи всех исследованных отведений; б) биполярного, состоящего из двух реципрокных систем, гипоталамуса — таламуса и коры — ретикулярной формации — гиппокампа. Масса первого фактора увеличилась на фоне введения сиднокарба, масса второго — на фоне введения мефексамида.

Т а б л и ц а 19

Усредненные главные компоненты корреляционных матриц коэффициентов  
Рила на фоне введения мефексамида

Структура мозга	Коэффициенты главных компонент	
	первая	вторая
	компонента	
Гипоталамус	$0,362 \pm 0,025$	$0,720 \pm 0,019$
Таламус	$0,440 \pm 0,032$	$0,417 \pm 0,029$
Гиппокамп	$-0,461 \pm 0,037$	$0,365 \pm 0,023$
Кора	$-0,483 \pm 0,041$	$0,291 \pm 0,018$
Ретикулярная формация	$-0,479 \pm 0,031$	$0,299 \pm 0,016$
	$60 \pm 13^*$	$26 \pm 7^*$
	Биполярный**	Монополярный**

Примечание. Эпоха ЭЭГ — 2 мин; \* — процент объясненной дисперсии; \*\* — характер фактора.

Структура изменений показателей функциональной активности ЦНС и физической выносливости на фоне введения исследуемых препаратов также оказалась неоднородной (табл. 20). Выделено два типа изменений: а) диффузная активация поведения, которая включает повышение общей поведенческой активности, физической выносливости и умеренное ускорение выработки условных рефлексов; б) избирательная активация обучения без значимых изменений других показателей. Диффузная активация поведения наблюдается на фоне введения сиднокарба, избирательная — на фоне введения мефексамида.

Полученные данные позволили интерпретировать монополярный фактор, выявленный при анализе ЭЭГ, как фактор общей неселективной активации, характеризующий нейротропную, общестимулирующую активность сиднокарба. Биполярный фактор был интерпретирован как фактор специфической, избирательной активации, характеризующий нейротропную активность мефексамида.

Т а б л и ц а 20

**Сравнительная характеристика фармако-электроэнцефалографических эффектов сиднокарба и мефексамида**

Показатели		Препарат	
		сиднокарб	мефексамид
изменения на ЭЭГ		десинхронизация	активация $\alpha$ -ритма
Факторный анализ корреляционных матриц информативных параметров ЭЭГ	Ведущий фактор	Монополярный	Биполярный
	Сопутствующий фактор	Биполярный	Монополярный
Структуры, несущие максимальную нагрузку в биполярном факторе		Ретикулярная формация	Гиппокамп—кора — ретикулярная формация
Общая поведенческая активность		↑*	О↑
Физическая выносливость		↑*	О↑
Влияние на высшую нервную деятельность	Скорость выработки УРИ	↑	↑↑*
	Число ошибок за время обучения	↑↓	↑*

Примечание. О — отсутствие эффекта; ↑↓ — направленность и выраженность эффекта ( $p \leq 0,05$ ); \* — различия с контролем достоверны при  $p \leq 0,05$ .

Однако более полная характеристика нейротропной активности исследуемых веществ может быть получена, если она будет основана как на исследовании процессов взаимодействия, определенным образом согласованных структур мозга, так и на данных, характеризующих изменения основных ритмов ЭЭГ. Последнее обстоятельство следует оценивать с учетом зависимости между уровнем бодрствования, степенью активации мозгового субстрата и готовностью реагирования на внешнюю эфферентацию. Электрографически рост активации ЦНС выражается переходом от нерегулярных, медленных колебаний потенциалов через стадию синхронизированных ритмов к десинхронизации

ЭЭГ [Труш В. Д., Кориневский А. В., 1978]. Готовность к реагированию на эфферентный сигнал максимальна при средней стадии, чему соответствует наличие регулярного  $\theta$ -ритма [Виноградова О. С., 1975].

В настоящее время активно развиваются представления о связи  $\theta$ -ритма гиппокампа с процессами памяти [Симонов П. В., 1979; Lahal A., 1980]. Исследование влияния фармакологических веществ, улучшающих процессы консолидации, показало, что пираретам (100 мг/кг), пемоллин магния (15 мг/кг) и метилглюкамин оротовой кислоты (50 мг/кг) увеличивают синхронизацию и частоту  $\theta$ -ритма [Krug M. et al., 1978]. Применение методов цитоспектрофотометрии выявило, что аналог пираретама (пирарем) повышает содержание общих цитоплазматических белков у нейронов двигательной зоны коры и поля  $A_3$  гиппокампа. Можно прийти к заключению, что эффект пираретама на физиологическую активность гиппокампа сходен с действием нейропептидов [Opre H. et al., 1982], для которых характерно изменение обмена нейромедиаторов в структурах мозга, принимающих непосредственное участие в процессах закрепления и хранения информации. В последнее время появились данные о влиянии деанола и его аналогов (мефексамида, мефлофеноксата и др.) на уровень холина в мозге. Введение крысам препаратов приводило к быстрому повышению уровня холина в гиппокампе, коре мозга и ряде других структур. Поглощение холина и его включение в синтез ацетилхолина на срезах гиппокампа положительно коррелирует с показателями долговременной памяти предварительно тестированных крыс [Rauka C. et al., 1981]. Таким образом, ритмическую активность гиппокампа следует рассматривать как индикатор процессов, лежащих к основе формирования следов памяти, а не как причину, запускающую эти процессы [Gvalheiro E., 1979]. Однако механизм временной связи нельзя приурочить к какому-то одному образованию, он является всеобщим, присущим всем отделам головного мозга и даже отдельным нейронам [Анохин П. К., 1975]. По-видимому, преобладающие ритмы ЭЭГ, десинхронизация или регулярная  $\theta$ -активность и характеризуют ту основу, на которой происходит функциональное объединение различных участков мозга при реализации разных форм поведения [Ливанов М. Н., 1981].

Введение сиднокарба вызвало десинхронизацию ЭЭГ в коре, ретикулярной формации среднего мозга и в других структурах, что сопровождалось сдвигом ее частотного спектра в область более высоких частот. При введении мефексамида наблюдалось повышение доли  $\theta$ -ритма в частотном спектре ЭЭГ: коре, ретикулярной формации и гиппокампе.

Таким образом, из рассмотрения монополярного фактора, выделенного на фоне сиднокарба, можно прийти к заключению, что он характеризуется повышением положительной взаимосвязи исследованных структур, формируется на основе низкоамплитудной активности ЭЭГ и может являться биоэлектрическим коррелятом нейротропной активности препарата, проявляющейся в диффузной активации поведения. По данным У. Наута (1968), в каждом специализированном ядре, в том числе и в корковом конце анализаторов, есть клетки ретикулярного типа. Эти элементы и могут служить той основой, с помощью которой неспецифическая тонусогенная адренергическая система мозга обеспечивает охват и активацию больших клеточных территорий [Сытинский В. И., 1970].

Биполярный фактор, выделенный на фоне мефексамида, характеризует перестройку фокусов межструктурных взаимосвя-

зей, формируется на основе  $\theta$ -ритма и может рассматриваться в качестве биоэлектрического коррелята нейротропной активности препарата.

Полученные данные согласуются с представлением о том, что для фармакологической оптимизации высшей нервной деятельности активация ЦНС должна быть не глобальной, а локальной, целенаправленной [Бехтерева Н. П., 1974; Бородкин Ю. С., Крауз В. А., 1978]. Если воспользоваться схемой, предложенной О. С. Виноградовой (1975), в которой выделено два основных цикла в системной деятельности мозга — регуляторный и информационный, то нейротропные эффекты сиднокарба можно связать с влиянием препарата преимущественно на процессы регуляторного цикла, направленные на поддержание общего уровня активности ЦНС, необходимого для реализации любых видов деятельности. В свою очередь нейротропные эффекты мефексамида могут быть связаны с влиянием препарата преимущественно на процессы информационного цикла, ответственные за восприятие и переработку афферентных сигналов.

Таким образом, использованный методический подход позволил выявить различия в характере влияния мефексамида и сиднокарба на системную деятельность мозга. Увеличение массы биполярного фактора на фоне мефексамида отражает повышение тормозного контроля коры над диэнцефальной областью и может служить основой для оценки электрофизиологических эффектов ноотропных средств.

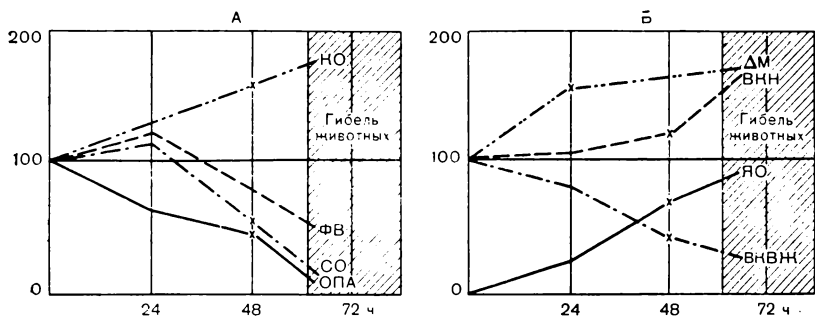
### **Исследование эффективности ноотропных средств в условиях, осложняющих состояние высшей нервной деятельности животных**

Известно, что различные экстремальные факторы, угрожающие нарушением гомеостаза, такие, как форсированные физические нагрузки, гипоксия, иммобилизация и лишение сна [Вазин А. Н. и др., 1978; Page W., 1979], вызывают в организме совокупность специфических нарушений и неспецифических адаптивных реакций, включающих в себя изменение деятельности ЦНС, эндокринных желез и метаболических процессов. Специфический компонент определяется характером действующего раздражителя, неспецифический сопровождается развитием общего адаптационного синдрома Селье, который возникает при действии любых чрезвычайных раздражителей и отражает перестройку защитных систем организма [Горизонтов П. Д., 1981].

Нами в качестве модели экстремальных условий, осложняющих состояние высшей нервной деятельности, была использована модифицированная методика лишения крыс сна в медленно вращающемся барабане [Webb W., Agnew H., 1962].

Эксперименты проводились на белых беспородных крысах-самцах. Животные находились во вращающемся барабане в течение 24, 48 и 72 ч. По окончании каждого эксперимента определяли: а) общую поведенческую ак-





**Рис. 34. Патофизиологическая характеристика модели экстремальных условий.** Динамика показателей функциональной активности ЦНС и физической выносливости (А), основных морфологических проявлений стресс-синдрома (Б) в процентах от группы пассивного контроля. КО — количество ошибок за время обучения; ФВ — физическая выносливость; СО — скорость обучения условной реакции избегания; ОПА — общая поведенческая активность; АМ — потеря массы тела; ВКЖ — весовой коэффициент надпочечников; ЯО — количество животных с язвами слизистой оболочки желудка (в процентах); ВКВЖ — весовой коэффициент вилочковой железы.

тивность (по тесту «открытого поля»); б) предельную физическую выносливость (по тесту плавания с грузом, равным 10% от массы тела); в) состояние высшей нервной деятельности (по тесту выработки условной реакции избегания в водном V-образном лабиринте); г) весовой коэффициент надпочечников; д) весовой коэффициент вилочковой железы; е) язвообразование на слизистой оболочке желудка. Биохимические исследования, выполненные Э. Н. Суминой, включали определение уровня норадреналина в надпочечниках, свободных жирных кислот в сыворотке крови и содержание SH-групп в гомогенатах стволовой части головного мозга крыс.

Воздействие экстремальных факторов в течение 24 ч привело к разнонаправленным изменениям исследованных показателей, не достигающих достоверных значений. Пребывание крыс в медленно вращающемся барабане более 60 ч сопровождалось их гибелью (рис. 34). Наиболее информативным оказался 48-часовой временной интервал. Лишение крыс сна в продолжение 2 сут привело к существенному изменению как физиологических, так и биохимических показателей, к развитию основных патоморфологических проявлений стресс-синдрома (табл. 21). Состояние животных характеризовалось снижением общей поведенческой активности ( $57 \pm 5\%$ ,  $p \leq 0,05$ ), снижением скорости выработки УРИ ( $58 \pm 5\%$ ,  $p \leq 0,05$ ), увеличением количества ошибок за время обучения ( $160 \pm 16\%$ ,  $p \leq 0,05$ ), снижением предельной физической выносливости ( $80 \pm 6\%$ ) (все данные приведены в процентах к уровню пассивного контроля), гипертрофией надпочечников ( $125 \pm 3\%$ ,  $p \leq 0,05$ ) и снижением в них уровня норадреналина, атрофией тимико-лимфатической системы ( $53 \pm 2\%$ ,  $p \leq 0,05$ ), повышением в крови неэтерифицированных жирных кислот и SH-групп в стволе мозга.

Специфический компонент рассматриваемой модели связан с лишением сна. В многочисленных работах, посвященных выяснению биологической значимости сна, он характеризуется как

Таблица 21

**Эффективность применения различных групп нейротропных средств  
в экстремальных условиях**

Исследуемые показатели (% от пассивно- го контроля)	Изотони- ческий раствор хлорида натрия (активный контроль)	Грепарат				
		фенамин	сиднокарб	пирацетам	мефексамид	диазепам
		доза, мг/кг				
		1	10	50	25	1
Общая поведенче- ская активность	57±5*	46±10*	60±9*	85±7**	86±11	64±7*
Скорость обучения УРИ	58±5*	33±18*	68±10	106±11**	124±28**	31±11***
Количество оши- бок за время обучения	160±16*	274±47*	136±18	100±33	107±30	162±30
Физическая вынос- ливость	80±6	65±22	83±5	103±5**	109±9	84±24
Количество язв на слизистой обо- лочке желуд- ка	110±19*	177±22**	67±33	36±17**	42±10**	20±10**
Весовой коэффици- ент надпочечни- ков	125±3*	142±2***	108±11	97±5	112±8	117±10
Весовой коэффици- ент вилочковой железы	53±2*	40±2*	54±7	90±2**	40±10*	92±6**

\* Отличие от группы пассивного контроля достоверно при  $p \leq 0,05$ . \*\* От-  
личие от группы активного контроля достоверно при  $p \leq 0,05$ . \*\*\* Показа-  
тель приведен в процентах к группе активного контроля.

сложный полифункциональный процесс, направленный прежде всего на следующие основные звенья в деятельности ЦНС: а) интенсификацию восстановительных процессов, б) переработку информационных сигналов и формирование энграммы долго-временной памяти, в) сохранение психического здоровья личности. Во время сна происходят перестройка и восстановление нару-шенного гомеостаза [Кузнецов О. Н. и др., 1977], репарация бел-ков, нуклеиновых кислот, катехоламинов [Моисеева Н. И., 1981]. Лишение сна приводит к нарушению названных репаративных и информационных процессов, что в первую очередь отражается на интегративной деятельности мозга.

Исследования работоспособности человека в условиях ли-шения сна показывают, что уже через сутки отмечается ухудше-ние направленного внимания, снижается качество выполнения психологических задач, повышаются энергозатраты в период бодрствования, причем даже при значительном ограничении фи-зической нагрузки, снижение резистентности к воздействию дру-гих экстремальных факторов. Лишение сна в течение 2 сут ха-рактеризуется еще большими нарушениями высших психических

функций (памяти, внимания, мышления) и может привести к тяжелым психическим и соматовегетативным расстройствам.

Таким образом, лишение сна связано с выраженным нарушением гомеостатических механизмов, и оценку результатов этого необходимо проводить с учетом возникающих в данном случае неспецифических адаптивных реакций, характеризующихся развитием стресс-синдрома.

Современные представления о механизмах его формирования подробно рассмотрены в многочисленных отечественных и зарубежных работах. Как известно, обычные изменения окружающей среды не вызывают нарушений гомеостаза благодаря местной ауторегуляции; изменения от воздействия, превышающих обычную норму, корригируются путем включения центральных тормозных систем, и только чрезвычайные раздражители, приводящие к серьезным и длительным нарушениям, запускают нейроэндокринные процессы, необходимые для мобилизации защитных сил организма [Заводская И. С., Морева Е. В., 1981; Судаков К. В., 1981, и др.]. Повышение активности симпатико-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем создает условия для быстрого перехода энергетического обмена в состояние, характерное для стадии «тревоги» [Хайдарлиу С. Х., 1980]. Последующее включение клеточных механизмов адаптации (увеличение синтеза нуклеиновых кислот и белков) способствует постепенной нормализации признаков напряжения и переходу адаптивного процесса в стадию относительной резистентности [Кириллов О. И., 1977; Меерсон Ф. З., 1981], в противном случае развивается дезадаптация, которая характеризуется стадией «истощения».

В организации адаптивных реакций основную роль отводят коре, миндалевидному комплексу, гиппокампу, ретикулярной формации и особенно гипоталамусу [Судаков К. В., 1981]. Гипоталамическая область является подкорковым центром интеграции вегетативных, эмоциональных и моторных компонент сложных адаптивных реакций [Вальдман А. В. и др., 1976, 1979]. Осуществление многообразных влияний гипоталамуса возможно благодаря наличию целого ряда ядерных образований, играющих существенную роль в многочисленных нейрорегуляторных процессах, а также его способности трансформировать нервные импульсы в гуморальные посредством нейросекреции. Наиболее ярко нейросекреторная функция проявляется в супраоптическом, паравентрикулярном ядрах и срединном возвышении передней гипоталамической области, где секретируются нейропептидные факторы (либерины, статины, эндорфины, энкефалины и др.), выполняющие одновременно нейромедиаторную, нейромодуляторную и нейрогормональную функции [Ашмарин И. П., 1982]. В последнем случае они действуют как регуляторы синтеза белка [Ильин В. С. и др., 1981], способствуя более оптимальному протеканию адаптивных реакций.

В результате дальнейшего прогресса в нейрофармакологии пептидов были получены данные, которые привели к представлению о гипоталамической пептидергической сети, распространяющейся по всему мозгу. Работами последних лет показано, что реализация метаболических эффектов большинства медиаторов и гормонов опосредуется системой циклических нуклеотидов, которые оказывают влияние на активность ферментных систем клеток через соответствующие цАМФ- или цГМФ-зависимые протеинкиназы, участвующие в синтезе ферментных и других белков. Эти протеинсинтезы занимают ведущее место в пластическом обеспечении функций и создают условия для перехода от срочной адаптивной реакции к долговременной [Меерсон Ф. З., 1981].

Однако устойчивая адаптация может быть достигнута далеко не всегда. При длительном воздействии экстремальных факторов, приводящих к стойкому нарушению гомеостаза, формируется стадия истощения, характеризующая срывом адаптивного процесса. При этом обнаруживают нарушения вегетативного и гормонального баланса, сдвиги тканевого метаболизма. Электронно-микроскопические исследования в этой стадии выявляют нарушения внутриклеточной структуры нейронов супраоптического и паравентрикуляр-

ных ядер, выражающиеся в набухании митохондрий, разрушении их внутренних мембран, фрагментации эндоплазматической сети и уменьшении количества рибосом [Заводская И. С., Морева Е. В., 1981]. Снижение функциональной активности нейронов гипоталамической области приводит к снижению ее основных нейрорегуляторных функций, истощению тканевых запасов катехоламинов и глюкокортикоидов, уменьшению образования циклических нуклеотидов и адаптивных протеинсинтезов. Нарушение процессов энергообеспечения клеток является в конечном счете одной из ведущих причин возникновения дистрофических поражений в миокарде, слизистой оболочке желудка и других внутренних органов.

Следовательно, при определенных условиях стрессовая реакция из неспецифического звена адаптации может превращаться в общее неспецифическое звено патогенеза [Меерсон Ф. З., 1981] и способствовать развитию язвенной болезни, эссенциальной гипертонии, ишемической болезни сердца и многих других заболеваний [Чазов Е. И., 1975].

Повысить резистентность организма к воздействию факторов, осложняющих деятельность ЦНС, улучшить энергетический и пластический обмен, медиаторные процессы можно с помощью препаратов различных фармакологических групп. Однако оценку их эффективности необходимо проводить с учетом основного критерия, а именно сохранения психической работоспособности в этих условиях [Виноградов В. М. и др., 1980; Бобков Ю. Г., 1981]. Применение ряда препаратов характеризуется повышением преимущественно «пассивной» резистентности (переживаемости) организма, при этом показатели работоспособности не улучшаются. Более важным представляется поиск фармакологических средств, способных повышать не только переживаемость, но и работоспособность [Бобков Ю. Г., Виноградов В. М., 1982].

Исследование эффективности ноотропных средств, психостимуляторов и транквилизаторов в экстремальных условиях было выполнено на модели 2-суточного лишения крыс сна в медленно вращающемся барабане. Оценка результатов применения пирacetama (50 мг/кг), мефексамида (25 мг/кг), фенамина (1 мг/кг), сиднокарба (10 мг/кг) и диазепама (1 мг/кг) проводилась по комплексу показателей, характеризующих функциональную активность ЦНС, физическую выносливость и развитие основных патофизиологических проявлений стресс-синдрома. Препараты вводили животным внутривентриально четырехкратно (2 раза в сутки) в экстремальных и обычных условиях.

При применении фармакологических средств различным образом изменилось развитие основных адаптивных процессов. Так, введение диазепама (седуксена) способствовало преимущественно уменьшению патоморфологических проявлений стресс-синдрома (см. табл. 21), что проявилось в снижении язвообразования на слизистой оболочке желудка ( $20 \pm 10\%$ ,  $p \leq 0,05$ ), защите тимико-лимфатической системы ( $92 \pm 6\%$ ,  $p \leq 0,05$ ) в этих условиях. Однако применение диазепама привело к ухудшению показателей высшей нервной деятельности (скорость выработки УРИ  $31 \pm 11\%$ ). Приведенные данные сви-

детельствуют о повышении преимущественно «пассивной» резистентности на фоне диазепама. Развитие патофизиологических проявлений стресс-синдрома в экстремальных условиях связывают с чрезмерной гипоталамической активацией, существенную роль в ограничении которой играет ГАМКергическая тормозная система мозга [Сафонов М. И., Сытинский И. А., 1980]. Угнетение активности ГАМКергической системы при стрессе оказывает «растормаживающее» влияние на активность других нейромедиаторных систем, в частности адренергической [Хайдарлиу С. Х., 1980]. Транквилизаторы бензодиазепинового ряда увеличивают активность ГАМКергической тормозной системы путем избирательного повышения сродства пре- и постсинаптических рецепторов к ГАМК [Еппа S., 1981], что приводит к ограничению гипоталамической активации [Malecki J. et al., 1979]. Применение диазепама способствовало сохранению центральных механизмов нейровегетативной регуляции, однако повышение устойчивости было достигнуто ценой снижения активности афферентных систем мозга, принимающих участие в выработке и формировании навыка.

Применение классического психостимулятора фенамина в экстремальных условиях привело к еще большему ухудшению показателей, характеризующих функциональную активность ЦНС и физическую выносливость, усилению основных патофизиологических проявлений стресс-синдрома (см. табл. 21), снижению уровня норадреналина в надпочечниках. В многочисленных работах показано, что сохранность адренергических механизмов является обязательным условием адаптации организма к воздействию экстремальных факторов. В экстремальной ситуации, когда выход из нее невозможен, отмечается снижение норадреналина в мозге, что сопровождается усилением соматических проявлений стресса [Судаков К. В., 1981]. Усиление патофизиологических проявлений стресс-синдрома на фоне фенамина связано с выраженным центральным и периферическим симпатомиметическим действием препарата на адренергическую передачу, что повышает и без того высокий уровень активности центрального звена симпатической нервной системы. Увеличение концентрации катехоламинов в синаптической щели через пресинаптические тормозные  $\alpha_2$ -адренорецепторы ауторегуляции приводит к снижению синтеза медиатора. Таким образом, возникает ситуация, когда расход медиатора преобладает над его ресинтезом, что в конечном счете приводит к истощению тканевых запасов катехоламинов, дефициту АТФ, лабильности лизосом, повреждению клеточных структур, снижению уровня регенерации в тканях с короткоживущими элементами, в частности в слизистой оболочке желудка.

Приведенные данные свидетельствуют об «антиадаптогенном» действии фенамина в экстремальных условиях. В то же время применение сиднокарба характеризуется определенным положительным влиянием препарата на исследованные показа-

тели (см. табл. 21), в том числе и на некоторые проявления стресс-синдрома, что позволяет говорить о преимуществе сиднокарба перед фенамином, однако следует отметить довольно низкую его эффективность в экстремальных условиях. Выявленные различия могут быть связаны с особенностями влияния препаратов на системы положительного и отрицательного подкрепления. Так, фенамин способен активировать как систему «награды», так и систему «наказания», причем эффект препарата зависит от дозы и текущего состояния [Leitl N., Barrett K., 1981]. Сиднокарб в отличие от фенамина активировать преимущественно систему «награды», при этом система отрицательного подкрепления реципрочно угнетается [Андреев Б. В., Паткина Н. А., 1975]. Антистрессовая роль положительных эмоций, показанная в работах Ю. А. Макаренко (1980), по-видимому и лежит в основе стресс-протективной активности сиднокарба [Вальдман А. В. и др., 1979].

Более эффективным оказался поиск средств, повышающих «активную» резистентность (с защитой психической работоспособности) в ряду ноотропных средств. Исследование пирacetамa и мефексамида выявило их выраженное защитное действие в отношении как показателей функциональной активности ЦНС, так и развития ряда патофизиологических проявлений стресс-синдрома (см. табл. 21). Применение пирacetамa и мефексамида повысило общую поведенческую активность животных ( $85 \pm 7\%$ ,  $86 \pm 11\%$  соответственно), уменьшило язвообразование на слизистой оболочке желудка ( $36 \pm 17\%$ ,  $42 \pm 10\%$ ) и, что особенно важно, полностью защитило высшую нервную деятельность в условиях лишения сна (скорость выработки УРИ  $106 \pm 11\%$ ,  $124 \pm 28\%$ ). Применение пирacetамa способствовало также нормализации уровня СЖК в сыворотке крови, SH-групп в стволе мозга и норадреналина в надпочечниках. Как известно, решающим в достижении резистентности к экстремальным воздействиям является запуск адаптивных синтезов структурных и ферментных белков. Препараты группы ноотропных средств не только сами индуцируют синтез РНК, белков, фосфолипидов и АТФ в нервной ткани [Giurgea C., 1982], но и обеспечивают более оптимальное течение адаптивных синтезов, индуцированных эндогенными пептидными факторами, нейрорегуляторами сложных поведенческих и адаптивных реакций, что делает излишней чрезмерную мобилизацию симпатико-адреналовой и гипофизарно-надпочечниковой систем и способствует сохранению фонда катехоламинов и глюкокортикоидов.

Следует отметить и определенные различия в действии исследуемых ноотропных средств. Так, пирacetам более эффективно, чем мефексамид, защищает тимико-лимфатическую систему, что может способствовать сохранению иммунологической реактивности организма в экстремальных условиях.

Еще одной важной характеристикой ноотропных средств, продемонстрированной в эксперименте, явилось увеличение по-

ложительного влияния на высшую нервную деятельность животных при курсовом применении, что выгодно отличает их от психостимуляторов, активность которых в этих условиях снижается.

Полученные результаты согласуются с представлениями о путях повышения резистентности организма к воздействию экстремальных факторов [Виноградов В. М., 1972; Вальдман А. В., и др., 1979; Денисенко П. П., 1980; Бобков Ю. Г. и др., 1981; Виноградов В. М., Бобков Ю. Г., 1982]. Повышение «пассивной» резистентности (переживаемости) может быть достигнуто с помощью фармакологических средств, активирующих тормозные системы мозга. Названные свойства характерны для транквилизаторов бензодиазепинового ряда, для солей ГАМК и ее тормозных метаболитов. В экстремальных условиях повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера и ГАМК легко проникает в мозг. Ее применение на 70—80% предупреждает развитие экспериментальных язв и улучшает репаративные процессы на слизистой оболочке желудка [Мирзоян С. А., Татевосян А. Т., 1981]. Введение гамма-оксимасляной кислоты (ГОМК) за 30 мин до эмоционально-болевого стресса препятствует увеличению кортикостероидов в крови, миокарде и надпочечниках, ослабляет язвообразование на слизистой оболочке желудка [Меерсон Ф. З., 1981].

Повышение «активной» резистентности может быть достигнуто с помощью фармакологических средств, оказывающих корригирующее влияние на энергетический обмен. Препараты названного типа действия характеризуется способностью улучшать продукцию и утилизацию энергии в результате защиты мембран и органелл от повреждений, экономизации энергетического резерва. Подобные свойства обнаружены у антигипоксантов [Виноградов В. М., Бобков Ю. Г., 1982], у полиацетиленов [Изюмов Е. Г., 1980], в ряду пиримидина [Соболев С. Г. и др., 1980], у некоторых производных янтарной кислоты. Особенностью этих препаратов является отсутствие существенного положительного влияния на показатели психической работоспособности в обычных условиях.

Другой путь повышения «активной» резистентности в условиях, осложняющих деятельность ЦНС, связан с разработкой препаратов ноотропного типа действия, способных: а) активировать пластические процессы в нервной ткани, б) улучшать течение восстановительных и адаптивных процессов, в) улучшать энергетический статус клеток мозга и повышать их устойчивость к различным неблагоприятным воздействиям. Для них характерно сочетание положительного влияния на высшие интегративные функции мозга (особенно при курсовом приеме) с модально-неспецифическим церебропротективным действием, что позволяет рассматривать их в качестве препаратов выбора при лечении астенических состояний, возникающих после черепно-мозговой травмы, инсультов, интоксикаций и др.

# ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ УМСТВЕННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В УСЛОВИЯХ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТРЕССА

---

### Психологический стресс. Роль эмоций в его возникновении

Более 45 лет назад (в 1935 г.) в статье «Исследования по физиологии плаценты у крыс» выдающийся канадский ученый Н. Selye впервые употребил термин «стресс» в его современном звучании, т. е. для обозначения состояния неспецифического напряжения в живом организме, проявляющегося в морфологических изменениях различных органов. Через год (в 1936 г.) в статье «Синдром, вызываемый повреждающими агентами» он ввел понятие «общий адаптационный синдром» как специфическое состояние организма в ответ на воздействие неспецифических раздражителей (стрессоров). На различные воздействия: быстрый бег, усталость, холод, страх, угрозу — организм отвечает не только местной защитной реакцией, но и однотипной общей реакцией, так называемой триадой Селье — включаются механизмы адаптивных систем, направленные на противодействие стресс-фактору или комплексу стресс-факторов.

Н. Selye установил общий эндокринно-биохимический механизм стресса, но не учел существеннейшего аспекта в его развитии — зависимость соматических процессов от нервно-психической деятельности, показанной в работах русской и советской школы «нервистов» — С. П. Боткина, И. П. Павлова, В. М. Бехтерева, А. Д. Сперанского, Л. А. Орбели, К. М. Быкова и многих других их учеников и последователей.

Тем не менее учение Н. Selye о стрессе во многом изменило принципы лечения и профилактики целого ряда (в основном эндокринных) заболеваний, а главное привлекло внимание к так называемому эмоциональному стрессу, т. е. к стрессу, обусловленному эмоциями или связанному с ними.

Необходимо отметить, что основу для восприятия понятия и значения эмоционального стресса заложил своими работами W. Cannon (1932, 1935).

Первым, кто разграничил физиологическое и психологическое в понимании стресса, был видный американский ученый R. Lazarus (1970), предложивший дифференцировать физиологический и психологический виды стресса.

По Т. Stockfelt (1970), все стресс-факторы, действующие на организм и вызывающие стресс, подразделяются на две большие группы: конативного (волевого) и интеллектуального характера.

Единого определения термина «стресс» в настоящее время не существует [Вяткин Б. А., 1978; Кокс Т., 1981]. Иногда тер-



мин «стресс» подменяется термином «психическая напряженность» [Наенко Н. И., 1973], под которой понимается состояние человека в осложненных (экстремальных) условиях деятельности. Тем не менее в основе психологического (эмоционального) стресса, как отмечалось выше, лежит эмоция. В этом плане среди ученых практически не существует разногласий, но имеется множество добавлений, касающихся роли мотиваций, потребностей, когнитивных и конативных процессов, перцепции.

В последнем издании БСЭ (1978) А. Н. Леонтьевым и К. В. Судаковым дано такое определение: «Эмоции...— субъективные реакции человека и животных на воздействие внутренних и внешних раздражителей, проявляющиеся в виде удовольствия или неудовольствия, радости, страха и т. д. Сопровождая практически любые проявления жизнедеятельности организма, эмоции отражают в форме непосредственного переживания значимость (смысл) явлений и ситуаций и служат одним из главных механизмов внутренней регуляции психической деятельности и поведения, направленных на удовлетворение актуальных потребностей (мотиваций)».

Эту формулу П. В. Симонов (1981) справедливо критикует за расплывчатость (признавая в целом ее справедливой), поскольку из нее неясно, чем определяется значимость (смысл) явлений для субъекта и почему эта значимость может быть в одних случаях велика, в других практически отсутствовать, каким образом значимость и смысл связаны с потребностями (мотивациями) и поведением.

П. В. Симонов (1981) отмечает, что эмоция зависит от ряда других факторов (здесь его понимание эмоций очень близко подходит к современному пониманию психологического стресса): индивидуальных (типологических) особенностей субъекта и индивидуальных особенностей его эмоциональности (имеется в виду гиперэмоциональность в отличие от нормального реагирования), мотивационной сферы, волевых качеств; от фактора времени, в зависимости от которого эмоциональная реакция приобретает характер стремительно развивающегося аффекта или настроения, сохраняющегося часами, днями и неделями; от качественных особенностей потребностей.

У Г. И. Косицкого (1981) средствами, необходимыми для достижения цели, т. е. для реализации потребности, служат информация, энергия и время.

По современным представлениям [Судаков К. В., 1981], ведущим патогенным фактором возникновения психологического стресса у человека является «социальный фактор» — так называемая конфликтная ситуация, под которой понимается невозможность удовлетворения своих ведущих биологических и социальных потребностей.

Какие же пути и способы противодействия психологическому стрессу? В качестве основы для поддержания работоспособности человека в экстремальных условиях в настоящее вре-

мя предлагаются тщательный профессиональный отбор (для лиц особо опасных и ответственных профессий), специальное обучение и морально-психологическая подготовка [Иванов Ф., 1976], ауто- и гетеротренинг.

С конца 50-х — начала 60-х годов стало формироваться понятие «фармакология здорового деятельного человека» вначале применительно к задачам восстановления спортсменов после интенсивных нагрузок, позднее акцент был смещен в основном для людей ответственных и опасных профессий, подвергающихся воздействию различных стресс-факторов.

В массе прогнозов на 2000 г. фиксируется внимание на разработке лекарственных средств, снижающих утомляемость, улучшающих память, аналитические возможности и способность к обучению, изменяющих настроение и даже характер людей. По некоторым прогнозам к 1990 г. каждый человек в той или иной мере будет прибегать к таким средствам, одни постоянно, другие время от времени [Огрызков Н. И., 1970; Брехман И. И., 1980].

### **Фармакологические подходы к коррекции нарушений умственной деятельности в условиях психологического стресса**

Следует отметить, что уже в настоящее время большинство из «требуемых» лекарств реально существует. Вся сложность заключается в том, чтобы определить, кому, когда и сколько этих лекарств давать. Что считать основой для индивидуализации фармакотерапии.

В 1980 г. впервые в нашей стране состоялась Всесоюзная конференция по «фармакологической регуляции физической и психической работоспособности», что сконцентрировало внимание ученых на проблеме работоспособности как основной («ядре проблемы надежности») [Точилов К. С., 1964] для фармакологии здорового жизнедеятельного человека, находящегося в экстремальных условиях. Возможности психической адаптации в этих условиях определяются индивидуальными особенностями личности, пределом ее выносливости, функциональной устойчивости и реактивностью [Небылицын В. Д., 1976].

В то же время эффективность фармакологического воздействия определяется большим числом факторов, подразделяемых на лекарственные и вне-лекарственные [Горбов Ф. Д., Усков Ф. Н., 1975]. Первым отводится доминирующее значение, вторым — обуславливающее, а в структуре действия лекарственных средств выделяют три типа реакций: первичные, вторичные, третичные.

Первичные реакции тесно связаны со структурой препарата и на их характеристики влияют метод введения и доза препарата. С этими лекарственными факторами взаимодействует большое число внелекарственных факторов: пол, возраст, национально-этнические черты [Kallow W. et al., 1980], конституциональные и наследственные особенности, сезонность, цикличность и др. [Scheving L., 1979; Bourin M. et al., 1981].

Вторичные реакции (например, сонливость для препаратов с успокаивающим типом действия) являются физиологическим следствием, или, что то

же, субъективным ответом на первичные эффекты [Горбов Ф. Д., Усков Ф. Н., 1975]. Некоторые авторы терапевтическую ценность препарата связывают именно со вторичными реакциями.

К третьичным реакциям относят плацебо-эффекты негативного и позитивного характера при противодействии больного врачу или встречной активности больного, а также для выявления спонтанного волнообразного течения болезненного процесса [Reinhard W., 1981].

Таким образом, стратегия лекарственного вмешательства заключается в том, чтобы за рамками «внеличностной» объективной теории и стандартизированных методов исследования увидеть конкретного человека с его биологическими, психологическими и социальными особенностями и назначить именно те препараты, которые необходимы данному человеку.

Но если стратегия лекарственного вмешательства для больного определяется этиологией, патогенезом или симптоматикой заболевания, укладывающейся в границы нозологической единицы или синдромакомплекса, и строится с учетом лекарственных и внефармакологических факторов и эмпирически накопленного опыта проб и ошибок, то «фармакология здорового деятельного человека», предназначенная в основном для профилактики нервно-эмоциональных срывов, такого опыта имеет сравнительно мало.

Что же может служить теоретической основой индивидуализации фармакотерапии?

Есть указания на то, что в ранних стадиях ишемической болезни сердца в первую очередь страдают сангвиники (или психологический тип А по А. Friedman и С. Rosenman), т. е. лица, обладающие сильной возбудимостью, сильным процессом торможения и подвижностью нервных процессов [Василенко В. Х., 1979]. Автор объясняет это тем, что для сангвиника характерна высокая работоспособность, восприимчивость или впечатлительность к аффективной сигнализации, импульсивность, т. е. быстрая готовность к действию, значительная мобильность, т. е. скорость смены возбуждения и торможения (в обиходе подобное торможение называют выдержкой). В клинике «привилегией» людей с сильным подвижным типом нервной деятельности являются стенокардия, инфаркт миокарда, гипертония.

В исследованиях на животных выявлена генетическая и индивидуально-зависимая различная устойчивость сердечно-сосудистых реакций на эмоционально значимый стресс [Судаков К. В., 1981]. Генетические предпосылки подвижности нервных процессов, например в моторных реакциях, отмечены и в психологических исследованиях [Василец Т. В., 1974].

При исследовании эффективности лекарственных средств у животных и в клинической практике неоднократно отмечалась вариабельность индивидуальных различий [Engel J.-M., 1981; Haustein K. O., 1981; Yamamoto A. A. et al., 1981], объясняемая с позиций фармакогенетики, типа высшей нервной деятельности или функциональным состоянием организма.

Наконец, существует огромная психологическая литература, прямо связывающая успешность деятельности с индивидуально-личностными особенностями.

Все сказанное убеждает в том, что разработка проблемы индивидуальной фармакотерапии, этой высшей и сложнейшей ступени интегральной терапии, особенно для задач профилактики нервно-эмоционального срыва здорового деятельного человека, работающего в стресс-условиях, должна строиться на выяснении индивидуально-личностных особенностей и с учетом всех лекарственных и внефармакологических факторов психофармакологического воздействия.

Это не исключает других возможностей для индивидуализации медикаментозной терапии, например иммунологических подходов [Barbet J. et al., 1981], возможно, построенных на принципе конкретности иммунного ответа [Петров Р. В., Березин И. В., 1982].

Предлагаемая экспериментальная работа является первым опытом в этой области, хотя некоторые аспекты проблемы описаны нами ранее [Виноградов В. М. и др., 1982а, 1982б].

В настоящее время задачи профилактики невротических срывов и коррекции нарушений психоэмоциональной сферы решаются путем использования

транквилизаторов, основной характеристикой которых является способность устранять явления эмоциональной неустойчивости, напряженность, страх, тревогу, дезадаптацию к условиям среды [Вальдман А. В. и др., 1979; Александровский Ю. А., 1976]. Ведущее место в ряду транквилизаторов занимают бензодиазепиновые производные, обладающие быстрым и надежным противотревожным (анксиолитическим) действием. Установлено, что их анксиолитическая активность коррелирует с прочностью связывания со специфическими «бензодиазепиновыми рецепторами», которые располагаются на мембранах нейронов головного мозга, преимущественно во фронтальной и затылочной коре, гипоталамусе, гиппокампе и коре мозжечка. Считается, что «бензодиазепиновые рецепторы» составляют с рецепторами, описанными для ГАМК, единый фосфолиппротеидный комплекс, при этом они увеличивают сродство пре- и постсинаптических рецепторов к ГАМК по механизму положительной обратной связи, что позволяет объяснить многие фармакологические эффекты бензодиазепинов. Предполагается, что бензодиазепины конкурируют на уровне «бензодиазепиновых рецепторов» с веществами эндогенной природы (пептиды, инозин, гипоксантин, никотинамид и некоторые другие пурины и индолы) [Müller W., 1981].

Согласно некоторым представлениям, варианты индивидуально-личностной устойчивости к стрессовым воздействиям связаны с активностью системы эндогенных лигандов в отношении к «бензодиазепиновым рецепторам».

Применение бензодиазепинов у здоровых лиц в условиях профессиональной деятельности связано с определенными ограничениями из-за наличия у них психоседативного, снотворного, миорелаксирующего и других эффектов. Уже в анксиолитических дозах применение диазепам характеризуется нарушением оперантной деятельности [Морозов И. С. и др., 1980], замедлением  $\theta$ -ритма гиппокампа и увеличением  $\Delta$ -ритма, а также уменьшением амплитуды первичных вызванных потенциалов соматосенсорной зоны коры как на одиночную, так и на парную стимуляцию, что свидетельствует о снижении активности систем мозга, связанных с процессами восприятия и переработки информационных сигналов.

Было отмечено, что у здоровых людей прием внутрь 10 мг диазепам характеризовался ухудшением настроения и качества выполнения психомоторных задач [Wagner W. et al., 1980]. Среди нежелательных реакций на бензодиазепины отмечены эйфория, склонность к импульсивным действиям, депрессия, нарушения памяти, неврологические нарушения (нистагм, дизартрия, атаксия), вегетативные расстройства (гипотензия, сердцебиения, сухость в полости рта, запоры, диурия), аллергические реакции. При приеме бензодиазепинов в течение ряда месяцев могут развиваться явления повышенной враждебности и агрессивности (приступы гнева, ярости), а также физическая зависимость. После прекращения приема бензодиазепинов нередко наблюдается синдром отмены, проявляющийся в виде общего недомогания, бессонницы, раздражительности, беспокойства, страха, тремора, мышечных и головных болей, нарушения восприятия, психотических расстройств и эпилептических припадков [Buylaert W., 1981].

И если влияние бензодиазепинов на результаты психомоторной деятельности в условиях психоэмоционального напряжения в целом характеризуется как положительное, хотя и зависит от дозы, длительности приема и личностных особенностей человека, то опыт применения их у здоровых исследуемых в обычных условиях показывает, что они значительно ухудшают многие психофизиологические показатели, характеризующие различные стороны деятельности ЦНС. Так, диазепам (2,5 мг) снижает скорость простой сенсомоторной реакции на звук, ухудшает (5 мг) выполнение задачи на вычеркивание букв, т. е. на перцептивное внимание и замену цифр символами, снижает критическую частоту мелькания [Grünberger J., Saletu B., 1980], снижает показатели краткосрочной и долговременной памяти, ухудшает (0,3 мг) способность к обучению. Больше отрицательное влияние бензодиазепины оказывают на те виды деятельности, которые включают сложные познавательные функции и требуют напряженного внимания.

В связи с этим представляется весьма актуальным поиск таких средств профилактики нервно-эмоциональных срывов у здоровых лиц в экстремаль-

ных условиях, которые не оказывали бы негативного влияния на показатели работоспособности человека при длительном профилактическом приеме [Васильев П. В., Глод Г. Д., 1977].

В настоящее время исследуют препараты различных химических классов, обладающих определенным стресс-протективным эффектом, основанном на различных механизмах. С известными ограничениями в эту группу средств могут быть отнесены: пирроксан, фенибут, мебикар, некоторые  $\beta$ -адреноблокаторы [Лосев С. С., 1972; Крылов С. С. и др., 1980, 1981; Лосев С. С., 1980].

Особый интерес представляет исследование стресс-протективной активности группы ноотропных средств, для которой характерны стабилизация и защита высших психических функций при воздействии неблагоприятных факторов. Курсовое применение пирацетама у здоровых лиц положительным образом сказывается на показателях краткосрочной и долговременной памяти, способности к обучению, а в условиях гипоксии уже однократный прием препарата защищает активность коркового отдела зрительного анализатора, что проявляется в сохранении исходных значений критической частоты мелькания, времени реакции на световой стимул, разрешающей силы глаза.

Есть экспериментальные данные об анксиолитической активности пирацетама и его антистрессорных эффектах [Dostalova K., Hrbek J., 1981].

### **Сравнительное изучение стресс-протективной активности препаратов**

Названные предпосылки послужили основанием для сравнительного исследования стресс-протективной активности диазепама, пирацетама, пирроксана, сиднокарба, фенибута и плацебо в условиях психологического стресса у здоровых лиц.

Исследование выполнено при участии 60 молодых добровольцев-мужчин в возрасте 20—21 года. Для каждого из исследуемых на основании шкал суждений опросников ММРІ [Собчик Л. Н., 1971], Айзенка [Eysenck H. J., Eysenck S., 1964], Р. М. Найдиффера (1979), Стреляу [Strelau J., 1974] и Спилбергера в модификации Ю. Л. Ханина [Ханин Ю. Л., 1976] строилось индивидуально-личностное тестовое пространство. Экспериментально-психологическое исследование включало также определение самооценки самочувствия, активности и настроения по тесту семантического дифференциала [Доскин В. А., 1980]. Состояние оперативной памяти изучали методом Т. Т. Джемгарова и соавт. в модификации С. С. Лосева [Лосев С. С. и др., 1973, 1982]. Скорость мыслительных процессов оценивали по тесту «диссоциация слова» [Зайцев Ю. В., Лосев С. С., 1979]. Состояние внимания определяли методом корректурной пробы с кольцами [Генкин А. А. и др., 1963].

В первой серии экспериментов определяли показатели, характеризующие исходную самооценку состояния, активность, настроение, реактивную тревожность и работоспособность исследуемых.

Во второй серии экспериментов была создана конфликтная ситуация: от весьма авторитетного лица исследуемые получили инструкцию о том, что результаты их работы по предложенным методикам прямым образом скажутся на заключении о профессиональной пригодности к избранной специальности. Неуверен-

ность в успехе создавала ситуацию прагматической неопределенности, увеличивала тревогу.

Достигнутая таким путем актуализация ситуации вызвала существенное ухудшение работоспособности исследуемых, что позволило предположить формирование психологического стресса, при этом индивидуально-личностные качества исследуемых и определили характер реагирования на конфликтную ситуацию.

В третьей серии экспериментов исследуемые были разделены на шесть групп (по 10 человек в каждой) и методом двойного слепого контроля в случайном порядке получали тот или иной препарат: диазепам (5 мг), пирацетам (250 мг), пирроксан (30 мг), сиднокарб (10 мг), фенибут (300 мг), плацебо (250 мг крахмала), на фоне которых через час после перорального приема исследовалась умственная работоспособность. Все препараты были заключены в одинаковые по цвету, запаху и форме желатиновые капсулы.

В результате проведенного исследования были получены следующие массивы данных: а) показатели, характеризующие личностные особенности индивидуумов; б) показатели работоспособности в обычных условиях; в) показатели работоспособности в условиях психологического стресса; г) показатели работоспособности в условиях психологического стресса на фоне приема тестируемых препаратов или плацебо.

Как известно, при попадании человека в конфликтную ситуацию возможно несколько путей развития эмоционального напряжения. В случае, когда имеются генетические и приобретенные механизмы устойчивости, конфликтная ситуация не приводит к существенному снижению работоспособности и даже, наоборот, через механизмы мотивации может приводить к повышению качества целенаправленной деятельности [Наенко Н. И., 1976]. Если же эмоциональное напряжение превышает возможности психической адаптации данного индивидуума, то развивается состояние, определяемое как психологический стресс, одним из основных проявлений которого является снижение работоспособности [Александровский Ю. А., 1976; Вальдман А. В. и др., 1979]. Следует подчеркнуть, что отрицательное эмоциональное напряжение обладает длительным последствием и суммацией и может долго сохраняться в ЦНС как в условиях конфликтной ситуации, так и после ее устранения [Судаков К. В., 1981]. Данное обстоятельство и обусловило возможность повторных тестирований на фоне неразрешенной конфликтной ситуации.

При анализе результатов полученные показатели были подразделены на «субъективные», характеризующие самооценку состояния, активности, настроения и уровень реактивной тревожности, и объективные критерии работоспособности, характеризующие состояние аппарата внимания, оперативной памяти и мышления.

В условиях психологического стресса наиболее значимая перестройка отмечена в отношении объективных критериев работоспособности: уровень перцептивного внимания снизился на 22% ( $p \leq 0,01$ ), скорость мышления на 48% ( $p \leq 0,001$ ), показатели оперативной памяти улучшились на  $33 \pm 14\%$  по сравнению с фоном. Улучшение оперативной памяти, по-видимому, связано с повышением мотивационной компоненты при данной деятельности и характеризует операционную напряженность [Наенко Н. И., 1976] исследуемых в данных условиях.

Однако ухудшение показателей внимания и особенно скорости мышления позволяет говорить о связи их с эмоциональной компонентой и рассматривать развившееся состояние с позиций психологического стресса. Полученные данные свидетельствуют о различии порогов психической устойчивости для разных форм умственной деятельности.

В табл. 22 представлена эффективность исследуемых препаратов и плацебо в условиях психологического стресса.

Для выполнения процедуры ранжирования препаратов по эффективности их применения в условиях психологического стресса была использована линейная дискриминантная функция [Андерсон Т., 1963], полученная в результате классификации показателей работоспособности до и на фоне приема исследуемых препаратов в условиях стресс-воздействия. Применение  $T^2$ -критерия Хотеллинга, позволило свести многомерные тестовые характеристики к одномерному показателю, характеризующему эффективность применения препаратов в терминах расстояния между двумя исследуемыми выборками: а) «стресс», б) «стресс+препарат». По своему стресс-протективному действию (критерий Хотеллинга) препараты расположились следующим образом: пирроксан — 480, пирацетам — 440, диазепам — 258, фенибут — 156, сиднокарб — 110, плацебо — 98.

Вместе с тем критерий Хотеллинга маскирует особенности влияния препаратов на субъективные и объективные показатели работоспособности. Вот почему для каждого препарата рассчитывали кумулятивный процент прироста самооценки (КПС) и кумулятивный процент прироста работоспособности (КПР) при сравнении выборок «стресс» и «стресс+препарат». Получены следующие данные: пирроксан (КПС+0,2%, КПР+170%); пирацетам (КПС+74,4%, КПР+142%); диазепам (КПС+52,9%, КПР+75,8%); фенибут (КПС+95,6%, КПР+93,3%); сиднокарб (КПС+120%, КПР+51,7%). Субъективно наиболее «приятным» для исследуемых считался сиднокарб и он же объективно наименее эффективен.

Дальнейший анализ влияния препаратов на объективные критерии работоспособности показал, что эффекты плацебо связаны в первую очередь с повышением уровня перцептивного внимания (+18%,  $p \leq 0,05$ ), при этом отмечено отсутствие положительного влияния на показатель скорости мышления, что позволило рассматривать его в качестве наиболее информатив-

Таблица 22

## Результаты применения препаратов и плацебо в условиях психологического стресса

Исследуемые показатели	Серия экспериментов		
	I	II	III
<b>Плацебо</b>			
Реактивная тревожность	34,7±2,3	37,2±3,0	34,9±1,2
Самооценка состояния	5,2±0,2	5,6±0,3	5,8±0,2
Перцептивное внимание	1,43±0,08	1,08±0,06	1,35±0,05*
Оперативная память	33,3±2,5	47,8±2,4	49,2±0,9
Скорость мышления	16,7±1,2	9,8±1,4	10,2±1,2
<b>Диазепам</b>			
Реактивная тревожность	36,2±1,6	36,7±1,2	36,6±1,5
Самооценка состояния	5,3±0,2	5,1±0,1	5,3±0,2
Перцептивное внимание	1,34±0,09	1,01±0,03	1,27±0,04*
Оперативная память	30,4±3,1	51,4±2,6	52,1±1,9*
Скорость мышления	16,2±1,1	8,2±0,4	12,2±0,6*
<b>Пирацетам</b>			
Реактивная тревожность	33,3±2,8	34,1±1,8	30,4±1,9
Самооценка состояния	5,9±0,3	5,8±0,3	6,3±0,2
Перцептивное внимание	1,27±0,1	0,98±0,6	1,27±0,08*
Оперативная память	45,4±3,8	46,0±3,7	49,5±2,4
Скорость мышления	14,0±1,1	6,0±0,8	12,3±0,6*
<b>Пирроксан</b>			
Реактивная тревожность	37,1±2,3	35,6±2,2	33,5±1,5
Самооценка состояния	5,7±0,2	5,6±0,2	5,4±0,3
Перцептивное внимание	1,29±0,09	0,97±0,04	1,42±0,07*
Оперативная память	35,8±4,8	43,1±3,2	46,8±3,2
Скорость мышления	13,7±0,8	6,2±0,5	13,4±0,7*
<b>Сиднокарб</b>			
Реактивная тревожность	37,7±2,2	41,5±1,4	36,3±1,7
Самооценка состояния	5,6±0,2	5,4±0,3	6,1±0,2
Перцептивное внимание	1,36±0,07	1,16±0,07	1,36±0,03*
Оперативная память	41,0±4,1	48,6±2,4	51,3±1,4
Скорость мышления	13,6±1,2	7,6±1,0	9,8±0,9
<b>Фенибут</b>			
Реактивная тревожность	39,1±1,6	37,7±2,7	33,1±2,0
Самооценка состояния	5,2±0,4	5,0±0,5	5,4±0,4
Перцептивное внимание	1,37±0,22	1,3±0,07	1,5±0,05*
Оперативная память	32,1±4,2	43,4±4,4	48,8±2,7
Скорость мышления	14,1±1,6	6,4±0,6	10,6±2,3

Примечание. I — фон или контроль; II — стресс; III — стресс + препарат; \* — отличие от уровня на фоне стресса достоверно при  $p \leq 0,05$ ; представленные цифры обозначают среднюю арифметическую (М) и ошибку средней ( $\pm m$ ).



ного критерия для оценки стресс-протективных эффектов исследуемых фармакологических средств.

Выраженное положительное влияние на показатель скорости мышления оказали: пироксан (+52,2%,  $p \leq 0,001$ ), пирацетам +45%,  $p \leq 0,001$ ), диазепам (+24,1%,  $p \leq 0,01$ ) и в меньшей степени сиднокарб (+16%) и фенибут (+14,5%).

Активирующий эффект диазепама в условиях психоэмоционального напряжения связывают со способностью препарата «освобождать» подавленное отрицательными факторами поведение, что достигается путем повышения ГАМКергического тормозного контроля нервных субстратов, участвующих в системной организации эмоциональных реакций. Однако возможность отрицательного влияния транквилизаторов бензодиазепинового ряда на эффективность психомоторной деятельности при их профилактическом приеме накладывает определенные ограничения на показания к их применению, в частности у лиц операторского профиля.

$\beta$ -Фенильное производное ГАМК — фенибут — нашел широкое клиническое применение как препарат, обладающий седативным, снотворным, анксиолитическим и транквилизирующим свойством, основанным на ГАМКергических механизмах [Куколева И. И., 1971; Ураков И. Г., Мозиас М. Р., 1971]. Так, фенибут способен ингибировать активность ГАМК-трансаминазы, осуществляющей метаболическую деградацию ГАМК, а также усиливать высвобождение ГАМК из связи с нервными окончаниями и глией [Раевский К. С., 1981]. Вместе с тем препарат обладает и психоседативным компонентом, который проявляется как в снижении двигательной активности, так и в нарушении условнорефлекторной деятельности. Меньшее отрицательное влияние фенибута на показатели психомоторной деятельности у лиц операторского профиля позволяет рассматривать его как «дневной» транквилизатор. Умеренные стресс-протективные эффекты препарата, показанные в опытах на крысах, нашли подтверждение и в данном экспериментально-психологическом исследовании.

Выраженная стресс-протективная активность пирроксана и пирацетама представляет особый интерес, так как, по-видимому, основана на отличном от транквилизаторов бензодиазепинового ряда механизме регуляции психоэмоционального напряжения. Пирроксан не только не удлиняет время сенсомоторных реакций, что характерно для большинства транквилизаторов, но даже укорачивает сенсорный компонент этих реакций [Высочин Ю. В. и др., 1980]. Опыты на кошках показали, что через 20—30 мин после введения пирроксана отмечалась тенденция к увеличению мозгового кровотока и поглощению кислорода мозгом [Погорелый В. Е., 1981], что указывает на некоторый антигипоксический эффект, столь характерный для пирацетама.

Как известно, сформированное конфликтной ситуацией отрицательное психоэмоциональное напряжение способно к генера-

лизации, захватывающей и кору больших полушарий, которая играет ведущую роль в организации целенаправленной деятельности.

На основе восходящих активирующих влияний ретикулярной формации сначала происходит активация, а впоследствии, по-видимому, пессимальное торможение корковых нейронов, приводящее к повышению активности структур лимбико-ретикулярного комплекса [Судаков К. В., 1981]. В реализации тормозных процессов принимают участие локализованные в коре головного мозга  $\alpha$ -адренорецепторы. Считается также, что центральные адренорецепторы, участвующие в запуске синтеза некоторых пептидных гормонов гипофиза и рилизинг-факторов гипоталамуса, также являются  $\alpha$ -адренергическими. Будучи  $\alpha$ -адреноблокатором [Крылов С. С., Старых Н. Т., 1973], пирроксан активно воздействует на лимбико-ретикулярный комплекс [Крылов С. С. и др., 1981], преимущественно локализуясь в ядрах заднего гипоталамуса [Крылов С. С. и др., 1980]. С учетом этих фактов механизм стресс-протективной активности пирроксана может быть связан с его центральным  $\alpha$ -адреноблокирующим действием, которое характеризуется повышением функциональной активности коры головного мозга и регуляцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в экстремальных условиях.

Применение пирацетама, улучшающего метаболизм нервной ткани и в первую очередь корковых структур, характеризуется повышением кортикального контроля над субкортикальным уровнем деятельности мозга [Giurgea С., 1982], что способствует координации функциональных систем, ответственных за достижение биологически полезного результата. Вместе с тем, повышая синтез нуклеиновых кислот, пирацетам ускоряет развитие основных адаптивных процессов, противодействующих неблагоприятным факторам. Можно допустить, что метаболические эффекты пирацетама способствуют более оптимальному функционированию эндогенной антистрессорной системы.

Оптимизация работоспособности в условиях психологического стресса может быть достигнута и при помощи фармакологических средств стимулирующего типа действия. Как было показано, применение сиднокарба характеризуется повышением как самооценки состояния, так и объективных критериев работоспособности.

Одной из основных причин, способствующих преодолению отрицательных последствий психологического стресса, является вмешательство препарата в процессы взаимодействия систем положительного и отрицательного подкрепления. В то же время следует учитывать, что стимулирующие эффекты сиднокарба при повторных введениях сменяются угнетением условных рефлексов, увеличением латентных периодов реакций, нарушением дифференцировок зрительных сигналов.

## **Изучение индивидуально-личностных характеристик человека применительно к задачам психофармакологии**

Современная научно-техническая революция, освобождая человека от энергетических, транспортных и исполнительно-технологических функций [Ломов Б. В., 1967], существенно меняет роль и место человека в производственных процессах за счет все возрастающей доли умственного труда [Руткевич М. Н., 1975].

Ускоренное развитие комплексной механизации и автоматизации, применение средств электроники и кибернетики все в большей степени позволяют человеку выполнять в основном функции управления, контроля и программирования машин.

Существенное место в системе прогноза успешности деятельности оператора занимает оценка индивидуальных особенностей [Небылицын В. Д., 1976], особенно значимая для тех сфер деятельности, которые строятся на профессиональном отборе [Суворова В. В., 1973].

В реальных условиях деятельности человек-оператор, как правило, сталкивается с воздействием широкого комплекса отрицательно влияющих факторов и в случае, когда их аддитивный эффект достигает экстремального уровня, возможно формирование дистресса, лимитирующего адаптивные возможности организма [Selye H., 1975; Судаков К. В., 1981]. Индивидуальные характеристики надежности человека-оператора максимально проявляются именно в сложных, стрессогенных условиях [Фролов В. С., 1970; Милерян Е. А., 1974]. Остро возникающее эмоциональное возбуждение может играть роль дезорганизатора поведения, нарушать процесс анализа обстановки и синтеза формирования плана оптимальной стратегии деятельности [Вальдман А. В. и др., 1979], приводить к таким формам неадекватного реагирования, как резкое снижение активности или отказ от работы в целом. В обоих случаях конечный результат деятельности человека-оператора определяется состоянием психической дезадаптации и обусловлен исчерпанием функциональных возможностей, что и определяет потребность в назначении лекарственных препаратов.

Проблема фармакологической регуляции психологического стресса сводится к использованию таких лекарственных средств, которые могут предупредить или устранить патологические проявления, обусловленные стрессовым воздействием. В связи с главенствующей ролью психологических факторов в развитии эмоционально-стрессовой реакции наибольший интерес представляют психотропные препараты [Вальдман А. В. и др., 1979]. Область применения психотропных средств в настоящее время расширена до использования их здоровыми людьми, находящимися в условиях длительного и интенсивного эмоционального напряжения. Этот аспект психофармакологии побуждает оценивать воздействие различных лекарственных средств не только на эмо-

циональную реактивность, но и на психофизиологическую структуру поведения, на процессы переработки информации, на адекватность ответного реагирования в условиях социального взаимодействия. Большое значение имеет характер индивидуальной эмоционально-поведенческой реактивности в условиях стрессовоздействия, что обуславливает необходимость детального психофизиологического анализа особенностей действия разных психотропных препаратов. Спектр индивидуальной психотропной активности препарата должен детально учитываться при использовании отдельных психотропных средств в качестве корректоров эмоционального стресса [Вальдман А. В. и др., 1979].

Изучение индивидуально-личностных характеристик человека, занятого умственной деятельностью, в условиях моделируемого психологического стресса на фоне воздействия тех или иных психотропных средств позволяет получить углубленный психофармакологический профиль препарата, научно обоснованно рекомендовать препарат конкретному человеку и, следовательно, решить одну из актуальных задач современной психофармакологии по преодолению разрыва между феноменологическим, аналитическим уровнем научного поиска в эксперименте и целостным, системным, психофизиологическим аспектом клинической психофармакологии [Вальдман А. В., 1976].

В своих исследованиях в качестве методологической основы экспериментальных измерений мы использовали метод длинника [Ананьев Б. Г., 1968], позволяющий прогнозировать эволюцию психического развития субъекта и связать успешность его деятельности в тот или иной момент с индивидуально-личностными особенностями. Метод предусматривал комплексное исследование человека и по возможности многоразовую регистрацию изучаемых показателей.

Помимо исследований в условиях относительного психологического покоя, позволявших вывести исследуемых на «плато» (при оценке их как субъектов познания и действия), проводились исследования в условиях эмоционально-интеллектуального напряжения, фактически психологического стресса. Стресс формировался несколькими путями: сообщением о значимости исследуемой работы для отбора (распределения по избранной специальности); курсовыми экзаменами по профилирующему предмету; впервые проводившейся диагностикой интеллекта.

В наших исследованиях в течение 2 лет в качестве добровольцев принимали участие молодые мужчины в возрасте 20—21 года инженерно-технических профессиональных ориентаций.

Исследования проводились двумя путями: коллективно, с использованием аппаратного комплекса [Лосев С. С. и др., 1973] для психофизиологических обследований одновременно 20 человек и индивидуально при помощи системы для оценки работоспособности оператора [Катков В. Ф. и др., 1980] в режиме компенсаторного и преследующего слежения. Аппаратурный комплекс имитировал отдельные фрагменты труда оператора и

позволял оценивать состояние внимания, оперативной памяти и оперативного мышления.

Кроме исследований, направленных на оценку имитируемого или реального операторского труда, многократно проводились исследования с бланковыми методиками, позволявшими работать с максимально возможной группой исследуемых. Интеллектуальные способности исследуемых оценивались субтестами методики Векслера, прогрессивными матрицами Равена и специального устройства, позволяющего оценивать способность к обучению [Лосев С. С., Романов А. Н., 1982]. Кроме того, нами весьма широко использовалась бланковая методика на «диссоциацию слова», характеризующая скорость протекания умственных процессов [Зайцев Ю. В., Лосев С. С., 1979]. Исследуемому предъявляется сложное слово и предлагается в течение 3 мин составить как можно больше простых слов, используя буквы слова-матрицы. Простые слова должны быть именем существительным, нарицательным, единственного числа и именительного падежа. В случае повторного тестирования новое слово-матрица должно быть равноинформативным с предыдущим, эмоционально нейтральным, с приблизительно одинаковой степенью встречаемости букв в русском языке. Оказалось, что эта методика очень хорошо «работает» в условиях психологического стресса.

В своей практике мы попытались использовать весь доступный нам банк методик, позволяющих диагностировать свойства личности и индивидуальности, но спустя некоторое время от части методик отказались. Оказалось, что все проективные методы исследования (Роршах-тест, ТАТ-тест, тест Розенцвейга по определению фрустрации и метод «незаконченных предложений») не выявляли связей, полученных нами по личностным опросникам для исследуемых, находящихся в ситуации психологического стресса. Возможно, эти методики, столь популярные в психиатрической практике, не очень применимы к здоровым людям или моделирование некоторых видов деятельности, прогностически важных для профессионального отбора, сталкивалось с проблемой ограниченности модели, трудности создания всех факторов и условий, «влияющих на точность работы оператора» [Ломов Б. Ф., 1966, 1982], осознания исследуемыми условности стресс-воздействия [Суворова В. В., 1973]. В результате отбора мы остановились на личностных методиках, указанных выше: ММРІ в адаптации Л. Н. Собчик (1971); Стреляу (1974); Спилбергера в модификации Ю. Л. Ханина (1976); Айзенка [Eysenck H. J., Eysenck S., 1964]; Найдиффера [Найдиффер Р. М., 1979]. Самооценку состояния производили методом семантического дифференциала [Доскин В. А., 1980].

Тест Айзенка позволяет исследовать факторы экстра- и интроверсии и нейротизма. Типичный экстра- и интроверт рассматриваются Н. Eysenck как края континуума, к которым все люди в той или иной мере приближаются. Автор связывает экстра- и

интроверсию со степенью возбуждения и торможения в ЦНС, рассматривая этот фактор как некий результат баланса процессов возбуждения и торможения, являющийся в значительной мере врожденным. При этом особая роль придается влиянию на соотношения основных нервных процессов состояния ретикулярной формации. Н. Eysenck указывает также на значение фармакологических веществ. Так, некоторые наркотики интровертируют человека, а антидепрессанты — экстравертируют.

Тест Спилбергера в модификации Ю. Л. Ханина (1976, 1978) позволяет выявить уровень личностной (врожденной) и реактивной (сиюминутной) тревоги. Методика разработана для оценки состояния тревоги как эмоциональной реакции на стрессовую ситуацию [Ханин Ю. Л., 1980].

Тест Стреляу позволяет оценить типологические особенности высшей нервной деятельности человека (силу возбуждения, силу торможения, уравновешенность и подвижность нервных процессов).

Методика Найдиффера вскрывает профиль внимания (узкий эффективный, широкий внешний перегруженный и др.) и позволяет понять даже без построения корреляционных матриц, почему тот или иной субъект испытывает затруднения (или легко справляется) с выполнением заданий, связанных с воздействием на аппарат внимания.

Самооценка состояния, активности и настроения использовалась нами как экспресс-методика во всех экспериментах.

Наиболее богатый материал предоставляет применение ММРІ. Опросник позволяет на основании 10 основных шкал: ипохондрии (NS), депрессии (D), истерии (Hy), психопатии (Rd), мужественности-женственности (Mf), паранойи (Pa), психастении (Pta), шизофрении (Sc), гипомании (Ma) и социальной интроверсии (Si) выявить психопатологические акцентуации личности. Кроме основных шкал, могут быть использованы около 200 [Табель Р. Е., Файн В. Н., 1974] дополнительных шкал [реакция тревоги (AR), общая плохая приспособляемость (Gm), интеллектуальная эффективность (Je)] и др., которые являются ценным материалом для исследователя, поскольку при работе со здоровыми людьми психопатологических акцентуаций можно и не выявить, а различия в работоспособности между исследуемыми отмечаются весьма существенные.

Учитывая постоянно растущую тенденцию к увеличению доли умственного труда, весьма актуальной для народного хозяйства является проблема прогнозирования состояний, связанных с действием на организм преимущественно умственного труда, сопровождающегося нервно-эмоциональными перегрузками на фоне гипокинезии — ведущих факторов риска, обуславливающих высокую заболеваемость сердечно-сосудистыми болезнями [Баевский Р. М., 1979] или, другими словами, прогнозирования или выявление людей, не устойчивых к стресс-воздействию.

## Анализ факторов, влияющих на устойчивость индивидуумов к психологическому стрессу

Особое место при этом занимает такая сложная характеристика личности, как эмоциональная устойчивость. Как известно, развитие психологического стресса зависит прежде всего от субъективной оценки ситуации [Lazarus R., 1970], типологических особенностей высшей нервной и вегетативной деятельности. Показано, что у эмоционально реактивных лиц, склонных к тревоге, депрессивным тенденциям, значительно ухудшаются показатели тестовых исследований, когда условия деятельности приближаются к экстремальным [Наенко Н. И., 1976]. Для оценки структуры личностных особенностей исследуемых нами использовались следующие методики, ММРІ, Айзенка, Стреляу, Найдиффера и Спилбергера.

Факторный анализ корреляционных матриц взаимосвязи личностных особенностей и работоспособности исследуемых (70 человек, проведен на ЭВМ ЕС 1020) позволил выделить четыре независимые переменные (фактора), характеризующие работоспособность в условиях психологического стресса.

1. Первая независимая переменная характеризует положительную взаимосвязь самооценки состояния (0,478) с показателями силы нервных процессов [Стреляу: шкала (шк.) СВ — 0,407; шк. СТ — 0,595] и отрицательную с показателями эмоциональной неустойчивости, импульсивности, склонности к депрессивным тенденциям (ММРІ: шк. 2—0,526; шк. 4—0,500; шк. 7—0,569; шк. 8—0,618), уровнем нейротизма (Айзенк: шк. Н — 0,495), реактивной и личностной тревожностью (Спилбергер: шк. RX-1—0,809; шк. RX-2—0,450), внутренним перегруженным профилем внимания [Найдиффер: шк. ВНП(4) — 0,588].

2. Вторая независимая переменная характеризует положительную взаимосвязь оперативной памяти (0,527) с показателями силы возбуждения и подвижности нервных процессов (Стреляу: шк. СВ — 0,609; шк. ПНП — 0,677).

3. Третья независимая переменная характеризует положительную взаимосвязь уровня перцептивного внимания (0,636) с широким внутренним профилем внимания [Найдиффер: шк. ШВН (3) — 0,522].

4. Четвертая независимая переменная характеризует отрицательную взаимосвязь показателя скорости мышления (0,472) с уровнем ошибок переключения [Найдиффер: шк. ОП (6) — 0,300] и личностной тревожностью (Спилбергер: шк. RX-2 — 0,326).

Полученные результаты согласуются с данными других авторов и позволяют заключить, что такие характеристики темперамента, как сила возбуждения и подвижность нервных процессов, лежат в основе устойчивости к психологическому стрессу и определяют мотивационную компоненту деятельности, которая проявляется повышением работоспособности в условиях психо-

эмоционального напряжения. В то же время уровень личностной тревожности определяет эмоциональную компоненту, которая находится в основе неблагоприятных последствий психологического стресса [Наенко Н. И., 1976]. Вместе с тем представленные результаты демонстрируют относительную независимость субъективных и объективных критериев работоспособности, что важно учитывать при изучении психофармакологических препаратов. В процессе данного исследования (при участии 70 добровольцев) была проведена также работа по выявлению и классификации стресс-устойчивых и стресс-неустойчивых лиц. Работа может служить иллюстрацией значимости психодиагностики индивидуально-личностных показателей при установлении корреляционных отношений с эффективностью умственного труда в условиях психологического стресса.

Массивы данных были распределены следующим образом: показатели работоспособности исследуемых в условиях относительного психологического комфорта, показатели работоспособности исследуемых в условиях психологического стресса и индивидуально-личностные показатели.

Для ранжирования лиц в отношении их стресс-устойчивости использовалась линейная дискриминантная функция, полученная в результате классификации показателей работоспособности в обычных и стресс-условиях в виде линейной комбинации имеющихся оценок:

$$y = \sum_{i=1}^m \beta x_i.$$

Коэффициенты дискриминантной функции были найдены из условия максимизации отношения межгрупповой вариации к внутригрупповой вариации. Это дало возможность свести многомерные тестовые характеристики индивидуума к одномерному интегральному показателю, отражающему степень устойчивости исследуемого к стресс-воздействию. Нормальность распределения оценок дискриминантной функции, вычисленных для каждого исследуемого, позволила выработать односторонний критерий соотнесения индивидуумов в группу потенциально неустойчивых к стресс-воздействию.

За критерий была взята точка перегиба на кривой нормального распределения, соответствующая Z-оценке, равной +1. Критическое значение дискриминантной функции соответственно выбрано равным:  $d + \sigma$ . Решающее правило: классифицировать как принадлежащего к группе потенциально неустойчивых, если  $D - (\bar{D} + \sigma) \leq 0$ , где  $D$  — оценка дискриминантной функции данного индивидуума;  $\bar{D}$  — математическое ожидание оценок дискриминантной функции.

За критерий соотнесения в группу высокоустойчивых к стресс-воздействию была взята левая точка перегиба на кривой нор-



мального распределения, соответствующая Z-оценке, равной — 1. Соответствующее критическое значение дискриминантной функции равно  $\bar{D} - \sigma$ . Решающее правило: классифицировать как принадлежащего к группе высокоустойчивых, если  $D - (\bar{D} - \sigma) \leq 0$ .

Таким образом, применение дискриминантного анализа при сопоставлении работоспособности исследуемых до и после стресс-воздействия позволило выделить три группы исследуемых: «неустойчивых», «устойчивых» и «высокоустойчивых» к стресс-воздействию, представляющие 16, 68 и 16% соответственно от общей совокупности.

С учетом показателей качества работы были построены корреляционные матрицы взаимосвязи работоспособности и психологического тестового пространства исследуемых с элементами:

$$r_{ij} = \frac{\rho_{ij}}{\sqrt{\rho_{ii} \cdot \rho_{jj}}},$$

$$\rho_{ij} = \sum_{i=1}^m \sum_{k=1}^m \sum_{j=1}^N (x_{ij} - \bar{x}_i)(x_{kj} - \bar{x}_k),$$

где  $m$  — число переменных;  $N$  — число наблюдений;  $\bar{x}_i$  — математическое ожидание  $i$ -го столбца;  $\bar{x}_k$  — математическое ожидание  $j$ -го столбца;  $x_{ij}$  — выборочный элемент наблюдения.

Была исследована возможность минимизации исходных психологических признаков на основе поиска информативных параметров в структуре корреляционных матриц работоспособности. Минимизация была достигнута путем факторного анализа корреляционных матриц выделенных групп, позволившего сократить первичное тестовое пространство до 17 показателей. Синтез решающего правила о соотношении исследуемых в группу потенциально неустойчивых, основанный на исходных индивидуально-личностных признаках, был осуществлен с помощью линейного дискриминантного анализа предварительно минимизированных показателей тестового пространства исследуемых.

Анализ результатов исследования показал, что в условиях психологического стресса происходит существенная перестройка показателей, характеризующих работоспособность. Положительные взаимосвязи ряда показателей самооценки с объективными критериями работоспособности изменились на противоположные, произошло рассогласование объективных и субъективных критериев оценки деятельности.

Известно, что состояние умеренной эмоциональной напряженности способствует созданию оптимального уровня нервно-психического тонуса, необходимого для успешного протекания таких аспектов деятельности человека-оператора, как прием, переработка и отправление информации. Однако значительное эмоциональное напряжение, превышающее возможности психи-

ческой адаптации данного индивидуума, развивает состояние психологического стресса, одним из проявлений которого является существенное снижение работоспособности. В наших исследованиях повышение самооценки (желание работать, собранность, усиление активности) могло бы рассматриваться как мобилизация в условиях эмоционального напряжения, однако ухудшение прямых показателей работоспособности позволяет говорить о дезадаптации с элементами «психологической защиты».

Возможности психической адаптации в значительной степени определяются индивидуальными особенностями данной личности [Небылицын В. Д., 1976]. Факторный анализ группы «неустойчивых» и «высокоустойчивых» позволил выявить структуру основных параметров, лежащих в основе различной устойчивости исследуемых к психологическому стрессу.

В табл. 23 приведены результаты факторного анализа группы «неустойчивых». С помощью метода главных компонент выделено семь факторов, объединяющих в общей сложности 82% дисперсии корреляционной матрицы. Однако информативность факторов различна: 2, 3, 5, 6 и 7 — это характерные факторы, представляющие по несколько переменных, в то время как факторы 1 и 4 являются общими — они несут нагрузки многих переменных. Как известно, решающее значение в факторном отображении имеют общие факторы, в данном случае факторы 1 (А) и 4 (В).

По фактору А мы интерпретировали его как фактор «тревожности», положительные взаимосвязи отмечаются между шкалами, характеризующими депрессию (D), импульсивность (Pd), ригидность (Pa), тревожность (Pt), экстра-интроверсию (Si), нейротизм (H), внутренний перегруженный (ВНП), узкий эффективный профили внимания (УЭ) и личностную тревожность (RX-2). Все показатели работоспособности входят в фактор А с отрицательным знаком.

Фактор В представляет собой систему взаимосвязи между скоростью мыслительных процессов и шкалами, характеризующими сверхконтроль (H<sub>s</sub>), эмоциональную лабильность (H<sub>γ</sub>), силу возбуждения (CB), силу торможения (CT) и подвижность нервных процессов (ПНП). Этот фактор мы интерпретировали как «хронические трудности адаптации». На низком уровне он отражает эмоциональную неустойчивость, лимитирующую работоспособность в условиях психологического стресса.

Группа «высокоустойчивых» имеет иное факторное отображение (табл. 24). Наиболее важным представляется то, что в этой группе лиц фактор «тревожности» [C] не имеет положительной взаимосвязи с депрессией (D) и характеризуется уравновешенностью основных нервных процессов CB и CT. В этой группе нет также «хронических трудностей адаптации». Фактор D отражает положительную взаимосвязь успешности учебы с силой и подвижностью основных нервных процессов (CB, CT, ПНП), широким внешним (ШВВ) и широким внутренним (ШВН)

Т а б л и ц а   23

**Результаты факторного анализа группы «неустойчивых»**

Методика	Фактор						
	1 [А]	2	3	4 [В]	5	6	7
1. ММРІ (1)	0454	001	—0075	—0676	0472	0087	0004
2. » (2)	0764	0409	0242	0140	0170	—0085	—0229
3. » (3)	0504	0216	0348	—0467	0335	—0086	—0100
4. » (4)	0691	0120	0441	—0180	0394	0015	—0100
5. » (5)	0086	0389	0088	0210	—0272	0305	—0120
6. » (6)	0684	—0362	0238	—0399	—0160	—0201	—0125
7. » (7)	0636	—0102	—0214	—0252	0177	0239	—0110
8. » (8)	0286	—0652	—0463	—0380	0042	0040	0143
9. » (9)	0295	—0501	0297	—0269	—0326	—0252	0372
10. » (0)	0615	0379	—0407	0180	0301	0302	0070
11. Айзенк (Э)	—0070	—0778	0030	—0120	0245	0176	—0258
12. » (Н)	0594	—0540	—0060	0270	—0238	0239	—0215
13. Кратковременная память	—0159	0200	0070	0240	0060	0518	—0558
14. Вниманье	—0187	—0460	0296	0447	0287	—0240	—0354
15. Мышление	—0431	—0047	0070	—0632	0453	—0110	—0090
16. Стреляу (СВ)	0001	0427	—0070	—0520	—0003	0130	—0516
17. » (СТ)	—0421	0020	—0080	—0685	—0004	0060	0080
18. » (ПНП)	0198	—0009	—0150	—0573	—0603	0070	—0060
19. Найдиффер (ШВВ)	0050	—0709	0200	—0140	—0307	0318	—0201
20. » (ВШП)	0425	—0039	—0769	0180	—0045	—0159	—0040
21. » (ШВН)	—0701	—0464	0340	—0180	—0080	—0226	—0172
22. » (ВНП)	0510	—0564	0249	0060	0238	—0060	0080
23. » (УЭ)	0568	0140	0278	—0120	—0170	—0185	—0530
24. » (ОП)	—0514	—0100	—0261	—0140	—0472	0393	0096
25. Спилбергер	0596	0058	0210	0270	0282	0464	0358
26. Равен	—0220	—0401	—0410	0360	0080	0060	—0600
27. Учебная оценка	—0398	—0417	0060	—0180	0276	0519	0097
<b>Вес фактора</b>	<b>16,003</b>	<b>4,685</b>	<b>2,797</b>	<b>3,505</b>	<b>2,215</b>	<b>1,765</b>	<b>2,056</b>

Примечание. 1—0 (шкалы ММРІ); Э — Н (уровень экстраверсии — интроверсии и нейротизма по Айзенку); СВ, СТ, ПНП: сила возбуждения, сила торможения, подвижность нервных процессов по Стреляу; Найдиффер — профили внимания (ШВВ — широкий внешний; ВШП — внешний перегруженный, ШВН — широкий внутренний, ВНП — внутренний перегруженный; УЭ — узкий эффективный, ОП — ошибки переключения); Спилбергер — личностная тревожность по Спилбергеру — Ханину; Равен — уровень интеллектуальных возможностей по Равену; учебная оценка — суммарный учебный показатель за 2 года обучения; кратковременная память определялась по Т. Т. Джамгарову и др. в модификации С. С. Лосева, мышление — методом «диссоциации слова», внимание — методом корректурной пробы с кольцами.

профилями внимания и отрицательную с уровнем депрессии (D) и внутренним перегруженным профилем (ВНП). Мы интерпретировали фактор D на высоком уровне как «толерантность к стрессу».

Приведенные данные показывают, что в основе неустойчивости индивидуумов к психологическому стрессу лежит совокупность прогностически неблагоприятных личностных качеств, оп-

**Т а б л и ц а   24**  
**Результаты факторного анализа группы «высокоустойчивых»**

Методика	Фактор						
	1 [C]	2	3 [D]	4	5	6	7
1. ММРІ (1)	0008	—0640	0222	0488	0187	0067	0399
2.   » (2)	0058	—0318	0564	0312	—0420	—0362	—0178
3.   » (3)	0204	—0058	0115	0658	0264	—0049	0407
4.   » (4)	0817	—0080	0175	—0086	—261	—0080	—0071
5.   » (5)	—0569	0302	0105	0133	0312	—0491	—0262
6.   » (6)	0702	0342	—0230	0036	—0078	0041	—0199
7.   » (7)	0831	—0299	0178	0104	0085	0120	—0242
8.   » (8)	0692	—0502	0294	0015	0098	—0080	0297
9.   » (9)	0448	0429	—0008	—0559	—0081	—0032	0347
10.   » (0)	0149	—0700	—0230	—0076	0213	—0069	—0398
11. Айзенк (Э)	0598	0350	—0381	0003	0184	—0165	0150
12.   » (Н)	0592	0327	—0162	0441	0194	—0012	—0298
13. Кратковременная память	0588	—0269	—0354	0063	0274	0253	—0092
14. Вниманье	—0444	0240	0085	—0183	0776	0201	0385
15. Мышление	0263	—0402	—0124	0260	0047	0634	—0342
16. Стреляу (СВ)	0385	0209	0693	—0176	0080	0031	0255
17.   » (СТ)	0325	0023	—0852	0031	—0124	0091	0016
18.   » (ПНП)	0517	0429	—0580	0129	0109	0045	0092
19. Найдиффер (ШВВ)	—0263	0233	—0664	0498	0061	—0019	0098
20.   » (ВШП)	—0344	—0247	—0349	0510	—0248	—0161	0179
21.   » (ШВН)	—0285	—0184	—0643	—0146	0413	0336	—0199
22.   » (ВНП)	0271	—0166	0645	0113	0330	—0374	—0094
23.   » (УЭ)	0646	0292	0382	0339	0077	—0061	0053
24.   » (ОП)	0244	—0586	—0212	—0617	—0197	—0082	0263
25. Спилбергер	0717	—0101	0379	0123	0257	—0343	0182
26. Равен	—0017	0153	0412	—0003	—0033	0784	—0061
27. Учебная оценка	—0011	0171	—0622	0374	—0405	0420	0180
Вес фактора λ	6,216	3,510	4,907	2,920	1,955	2,297	1,665

Пр и м е ч а н и е. Объяснение см. в табл. 23.

ределяемых факторами А и В. При этом ведущую роль в факторе А играют тревожность, низкий уровень процессов торможения и склонность к депрессивным тенденциям, а в факторе В — слабость основных нервных процессов.

Устойчивость к психологическому стрессу связана в первую очередь с высоким уровнем фактора D, отражающего силу и подвижность основных нервных процессов и «контроль над депрессией».

В табл. 25 приведены результаты синтеза решающего правила о соотношении конкретного индивидуума к группе потенциально неустойчивых к стресс-воздействию. Оно имеет следующий вид:

$$\Sigma K_i x_i - y^* \geq 0.$$

где  $K_i$  — вес шкальной оценки теста,  $X_i$  — вектор оценок психологических показателей для данного индивидуума,  $y^*$  — критическое значение дискриминантной функции, полученное из ус-

Таблица 25

Правило классификации о соотношении конкретного индивидуума к группе потенциально неустойчивых в условиях воздействия психологического стресса

Если  $\sum_{i=1}^{17} K_i x_i - 27 \geq 0$ ,  $y^* = 27$ , то индивидуум относится к группе потенциально неустойчивых, где  $K_i$  — вес коэффициента соответствующей шкалы;  $x_i$  — соответствующая шкала.

Методика	Шкала, $x_i$	Вес коэффициента, $K_i$
ММРІ	1	0,43
»	2	1,18
»	4	-0,84
»	6	0,52
»	7	0,106
»	0	0,22
Айзенк	Э	0,89
»	Н	-2,41
Стреляу	СВ	-2,28
»	СТ	0,867
»	ПНП	3,60
Найдиффер	ШВВ	-1,91
»	ВШП	-2,87
»	ШВН	-1,60
»	ВНП	-7,76
»	УЭ	-4,37
Спилбергер	RX-2	-1,64

Примечание. Объяснение см. в табл. 23.

ловия минимизации ошибок первого рода, т. е. ошибочного отнесения индивидуума из группы неустойчивых в группу устойчивых.

Процент совпадения результатов, полученных при экспериментальной психологической оценке работоспособности исследуемых в условиях психологического стресса, с результатами, полученными на основании классификации с использованием разработанного решающего правила о соотношении индивидуумов в группу потенциально неустойчивых, составил 84 %, т. е. вероятность ошибочного прогноза не превышает  $p \leq 0,16$ .

Таким образом, разработанная методика может служить простым и достаточно надежным инструментом для решения задач, связанных с выявлением стресс-неустойчивых лиц, нуждающихся в фармакологической коррекции. С этой целью возможно применение довольно большого перечня психотропных средств. Однако выбор оптимальных средств может быть достигнут только на основе индивидуального спектра психотропной активности конкретных препаратов, что связано с экспериментальным доклиническим изучением [Вальдман А. В., 1976; Вальдман А. В. и др., 1979], так и с экспериментально-психологическими иссле-

дованиями, направленными на построение психофармакологического профиля лекарственных средств [Виноградов В. М. и др., 1982а, 1982б].

Построение психофармакологического профиля конкретного препарата применительно к нуждам конкретного индивидуума с учетом лекарственных и внефармакологических факторов фармакологического воздействия является основной задачей индивидуальной фармакотерапии при использовании психотропных средств в качестве корректоров работоспособности.

### **Стресс-протективная активность транквилизаторов, ноотропных средств и психостимуляторов в зависимости от индивидуально-личностных особенностей**

Индивидуально-личностные профили стресс-протективной активности пирроксана, пирацетама, диазепама, фенибута и сиднокарба были построены путем последовательного сопоставления взаимосвязей показателей работоспособности с показателями личностных особенностей исследуемых во всех трех сериях экспериментов и вычитания соответствующих корреляционных отношений, характеризующих эффект плацебо. При этом в первую очередь обращалось внимание на разрушение многочисленных корреляций, возникавших в условиях психологического стресса, а также на появление новых связей, отмеченных только на фоне приема препарата. Распад корреляционных отношений, характерных для психологического стресса, отражает спектр собственно стресс-протективной активности исследуемых препаратов, а появление новых взаимосвязей — особенности их психотропного действия.

Наиболее широкий спектр стресс-протективного действия выявлен у диазепама (рис. 35). Стресс-протективные эффекты препарата отмечены у лиц, склонных к депрессивным тенденциям (ММРІ: шк. 2), ригидности аффекта (ММРІ: шк. 6), с психастеническими акцентуациями (ММРІ: шк. 7), интровертированных (ММРІ: шк. 0), высоким уровнем личностной тревожности (Спилбергер: шк. RX-2), нейротизма Айзенк: шк. Н) и подвижности нервных процессов (Стреляу: шк. ПНП). Используемый метод анализа данных выявляет четкий эффект диазепама у высокотренированных субъектов. Усреднение же исследуемых показателей маскирует действие препарата. Наиболее высокие показатели самооценки состояния наблюдались на фоне приема диазепама у лиц с высокими значениями силы и подвижности нервных процессов, наиболее низкие у лиц с внутренним перегруженным профилем внимания, склонных к ипохондрии. В то же время относительно низкие показатели оперативной памяти и скорости мышления отмечены у лиц с высоким уровнем подвижности нервных процессов, а для показателя скорости мышления и у лиц с широким внешним профилем внимания.

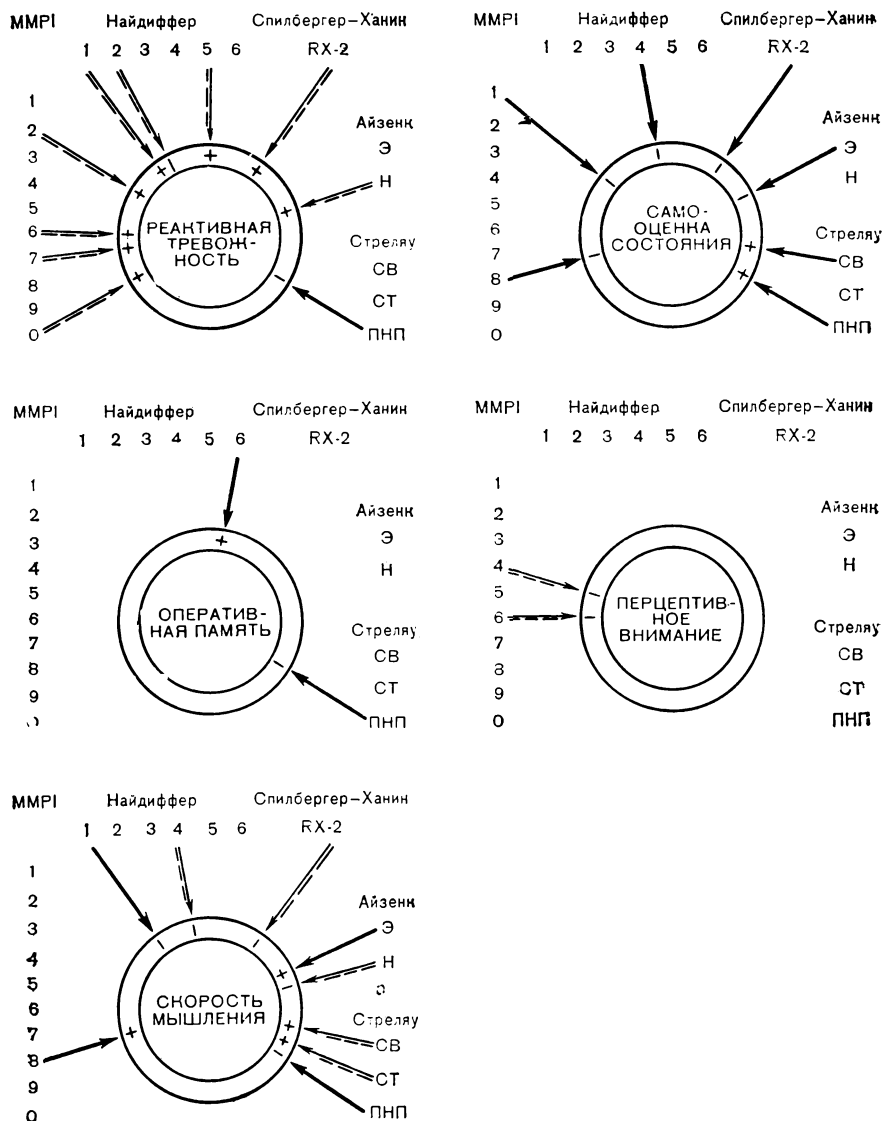


Рис. 35. Индивидуально-личностный профиль стресс-протективной активности диазепам.

Знак плюс (+) — положительная корреляционная связь; знак минус (-) — отрицательная корреляционная связь; тонкая стрелка — корреляционные отношения в условиях психоэмоционального напряжения; пунктир — разрушение корреляционных отношений на фоне применения диазепам в условиях психоэмоционального напряжения; полужирная стрелка — появление взаимосвязи на фоне приема диазепам в условиях психоэмоционального напряжения.

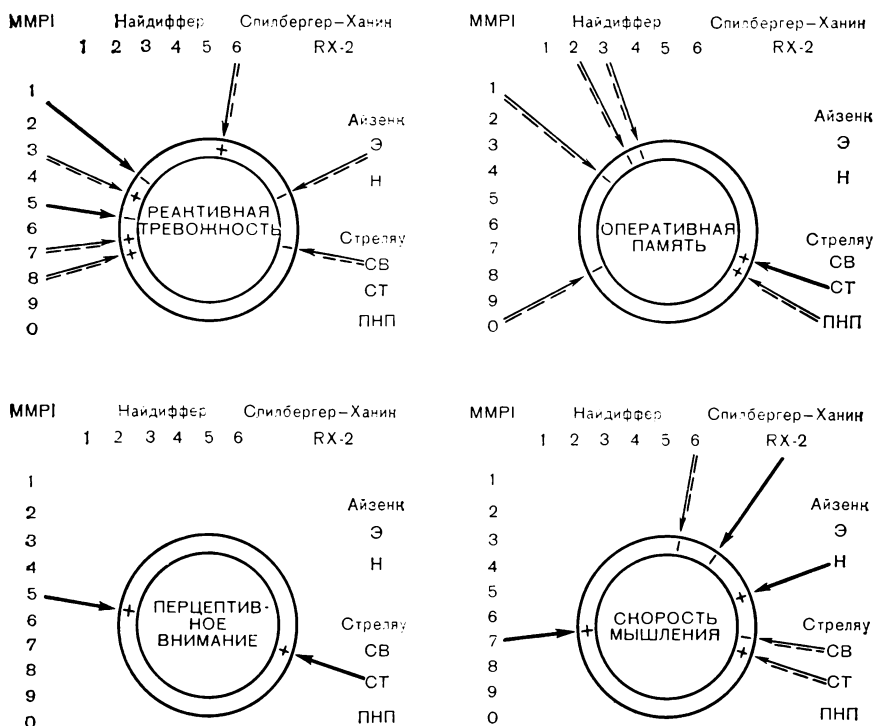


Рис. 36. Индивидуально-личностный профиль стресс-протективной активности пирacetама. Обозначения те же, что на рис. 34.

Стресс-протективные эффекты пирacetама (см. рис. 36) отмечены в первую очередь у лиц, склонных к ипохондрии, эмоционально неустойчивых, с элементами социальной дезадаптации (ММРІ: шк. 1 — 0,790; шк. 3; шк. 7, шк. 8). На фоне пирacetама относительно высокие значения уровня перцептивного внимания и оперативной памяти отмечены у лиц с высоким уровнем торможения (Стреляу: шк. СТ — 0,517; 0,723), а высокие показатели скорости мышления у лиц с психастенической акцентуацией (ММРІ: шк. 7 — 0,733), склонных к тревоге (Спилбергер: шк. RX-2—0,622), высоким уровнем нейротизма (Айзенк: шк. Н — 0,504).

Таким образом, применение пирacetама, как и diaзeпaмa, характеризуется повышением работоспособности у лиц, исходно неустойчивых к психологическому стрессу. При этом назначение diaзeпaмa лицам с широким внешним профилем внимания и высоким уровнем подвижности нервных процессов может сопровождаться ухудшением показателей психомоторной деятельности.



Выявленная анксиолитическая активность пирацетама согласуется с результатами клинических исследований [Нисс А. И., 1981], в которых показана целесообразность использования препарата при некоторых формах нервно-психического патологического состояния, устойчивого к действию транквилизаторов и антидепрессантов, в виде дополнения к основной терапии.

Индивидуально-личностный профиль стресс-протективной активности фенибута повторяет профиль пирацетама, однако он значительно уже и включает только лиц, склонных к ипохондрии и социальной дезадаптации (ММРІ: шка. І; шка. 8).

Наиболее низкие показатели самооценки состояния на фоне фенибута наблюдались у лиц с высоким уровнем нейротизма (Айзенк: шка. Н — 0,88) и подвижности нервных процессов (Стреляу: шка. ПНП. — 0,611). При этом относительно высокие показатели скорости мышления и оперативной памяти отмечены у лиц, склонных к депрессивным тенденциям (ММРІ: шка. 2 — 0,750; 0,961), показатели скорости мышления у лиц импульсивных (ММРІ: шка. 4 — 0,800), с низкими значениями по шкале экстраверсии (Айзенк: шка. Э — 0,601), а показатели оперативной памяти — у лиц с высоким уровнем активности и оптимизма (ММРІ: шка. 9 — 0,590), силы возбуждения (Стреляу: шка. СВ — 0,812) и подвижности нервных процессов (Стреляу: шка. ПНП — 0,691). Высокие показатели перцептивного внимания на фоне приема фенибута отмечены у лиц с психастенической акцентуацией (ММРІ: шка. 7 — 0,550), с внешним перегруженным и узким эффективным профилем внимания [Найдиффер: ВШП (2) — 0,730; шка. УЭ (5) — 0,720], низкие у лиц с широким внутренним профилем внимания [Найдиффер: шка. ШВН (3) — 0,601].

Таким образом, прием фенибута может разнонаправленно влиять на показатели самооценки и объективные критерии работоспособности у типологически различных лиц. При этом показатели оперативной памяти могут повышаться у лиц, потенциально устойчивых к психологическому стрессу.

Стресс-протективные эффекты пирроксана отмечены прежде всего у лиц, склонных к депрессивным тенденциям (ММРІ: шка. 2), высоким уровнем личностной тревожности (Спилбергер: шка. RX-2), нейротизма (Айзенк: шка. Н) и силы торможения (Стреляу: шка. СТ), т. е. в первую очередь у высокотреховных субъектов. Следует сказать, что в клинике антидепрессивный эффект пирроксана с успехом используется уже сравнительно давно [Нуллер Ю. Л., 1977].

Наиболее высокие показатели самооценки состояния на фоне пирроксана наблюдались у лиц с высокими показателями по шкале «сила торможения» (Стреляу: шка. СТ — 0,590), с широким внутренним профилем внимания и ошибками переключения [Найдиффер: шка. ШВН (3) — 0,740; шка. ОП (6) — 0,75] наиболее низкие у лиц, склонных к депрессивным тенденциям (ММРІ: шка. 2 — 0,712). На фоне пирроксана относительно высокие показатели скорости мышления отмечены у лиц с высоким уровнем

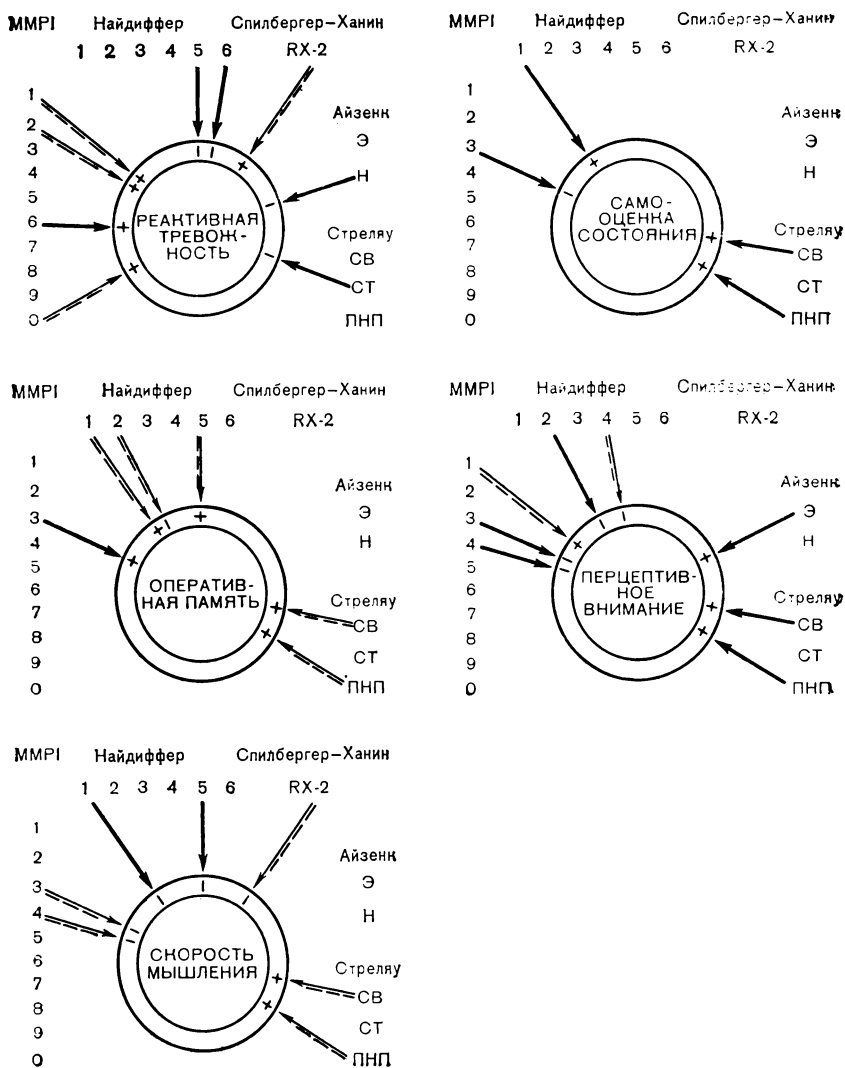


Рис. 37. Индивидуально-личностный профиль стресс-протективной активности сиднокарба. Обозначения те же, что на рис. 34.

подвижности нервных процессов (Стрелая: шк. ПНП — 0,800), относительно низкие значения оперативной памяти и скорости мышления у лиц с высокими показателями по шкале интроверсии (ММРІ: шк. 0 — 0,750; — 0,600), а низкие значения уровня перцептивного внимания у лиц с высоким уровнем активности и оптимизма (ММРІ: шк. 9 — 0,751).

Стресс-протективные эффекты сиднокарба (рис. 37) отмечены у лиц с высоким уровнем нейротизма (Айзенк: шк. Н —

0,525), силы торможения (Стреляу: шк. СТ), узким эффективным профилем внимания и ошибками переключения (Найдиффер: шк. УЭ — 0,622; шк. ОП — 0,760). Полученные данные свидетельствуют о том, что на фоне сиднокарба происходит снижение реактивной тревожности у лиц с ее исходно высоким уровнем. Наиболее высокие показатели самооценки состояния на фоне сиднокарба наблюдались у лиц с высокими значениями силы возбуждения и подвижности нервных процессов (Стреляу: шк. СВ — 0,725; шк. ПНП — 0,634), широким внешним профилем внимания [Найдиффер: шк. ШВВ (1) — 0,842].

Таким образом, на фоне сиднокарба наиболее высокие значения самооценки состояния отмечены у лиц, устойчивых к психологическому стрессу. Относительно высокие показатели уровня перцептивного внимания отмечены у лиц с высокими значениями по шкале экстраверсии (Айзенк: шк. Э — 0,681), с высокими показателями силы возбуждения и подвижности нервных процессов (Стреляу: шк. СВ — 0,798; шк. ПНП — 0,920). Относительно низкие показатели скорости мышления отмечены на фоне сиднокарба у лиц с широким внешним и узким эффективным профилем внимания [Найдиффер: шк. ШВВ (1) — 0,400; УЭ (5) — 0,589].

Таким образом, на фоне сиднокарба наиболее высокие значения объективных критериев работоспособности отмечены у лиц, устойчивых к психологическому стрессу, что положительно коррелирует с их самооценкой состояния. Повышение самооценки у лиц с широким внешним и узким эффективным профилем внимания может сопровождаться снижением объективных критериев работоспособности.

Построение индивидуально-личностного профиля для того или иного психотропного препарата не должно остаться теоретическим «изыском» клинической фармакологии, а должно стать основой для индивидуализации фармакотерапии.

Приведенные данные в равной степени могут быть использованы как для профилактического, так и в определенной мере для лечебного применения психотропных препаратов. При этом они еще раз свидетельствуют о зависимости действия препаратов от индивидуально-личностных особенностей человека.



Проблема повышения работоспособности и профилактики переутомления как одной из форм предпатологического состояния не является новой. Однако в XX веке она приобретает новые и неожиданные аспекты в связи с изменением характера человеческого труда и существенным расширением сферы его приложения — от высот космоса до глубин океана, от жарких тропиков до холодной Антарктиды.

Для систематического выполнения работ в особо неблагоприятных условиях стал широко использоваться вахтный принцип организации труда. Являясь единственно приемлемым в таких

условиях, он создает тем не менее свои трудности для адаптации организма, ускорение и совершенствование которой с помощью фармакологических средств становятся необходимыми. Решение этой задачи требует от фармакологов разработки эффективных и достаточно быстро действующих адаптогенов. Следующее направление исследований связано с изменением структуры труда за последние 25—30 лет — с уменьшением доли физической работы и увеличением доли операторской деятельности в условиях психоэмоциональных нагрузок. Необходимость надежной защиты организма от неблагоприятных последствий повторяющихся стрессовых ситуаций требует от фармакологов разработки новой группы средств — стресс-протективных препаратов. Вероятно, подобный стресс-протективный эффект может быть обнаружен у «дневных» транквилизаторов и некоторых адаптогенов. Задача состоит в поиске препаратов с достаточно быстрым и выраженным (в отличие от известных адаптогенов) защитным действием, затрагивающим (в отличие от транквилизаторов) умственную и физическую работоспособность, психологическую адаптацию организма к среде.

Таким образом, изменение характера труда во многих областях человеческой деятельности ставит перед медициной новую задачу — разработать «фармакологию здорового человека», т. е. изыскание средств, которые расширили бы границы адаптации и резистентности организма к воздействию экстремальных факторов.

Самостоятельной и требующей своего решения проблемой остается разработка средств для ускорения реабилитации больных после тяжелых заболеваний (инфаркт миокарда, черепно-мозговая травма, инсульт и др.).

В настоящей монографии сделана попытка определить методологические подходы к изысканию подобных средств и, в частности, представить группу фармакологических соединений, названную авторами актопротекторами (по способности повышать работоспособность в осложненных условиях), с принципиально новым механизмом действия и наметившейся перспективой практического применения. По мнению авторов, одной из причин энергетического дефицита при физических нагрузках является гипоксия сложного генеза, на фоне которой в конечном счете и возникает утомление. Нарушения энергетического обмена развиваются и при операторской деятельности, поскольку она имеет свое завершение в двигательном акте, причем эти нарушения тем вероятнее, чем сложнее условия, в которых протекает умственная работа. По-видимому, при изыскании средств, повышающих работоспособность и предупреждающих явления переутомления, могут быть перспективны вещества, которые предупреждают истощение энергетических ресурсов и способствуют их быстрейшему восстановлению. Очевидно, что такими веществами не могут быть психостимуляторы, снижающие нервный контроль над утомлением и повышающие работоспособность отнюдь



# Физиологические сдвиги

- увеличение длительности физической работы и в малой степени—темпа (часть препаратов);
- ускорение восстановления функций после нагрузок, травм, интоксикаций;
- сохранение работоспособности в осложненных условиях;
- улучшение обучаемости, памяти, оперативной деятельности (часть препаратов);

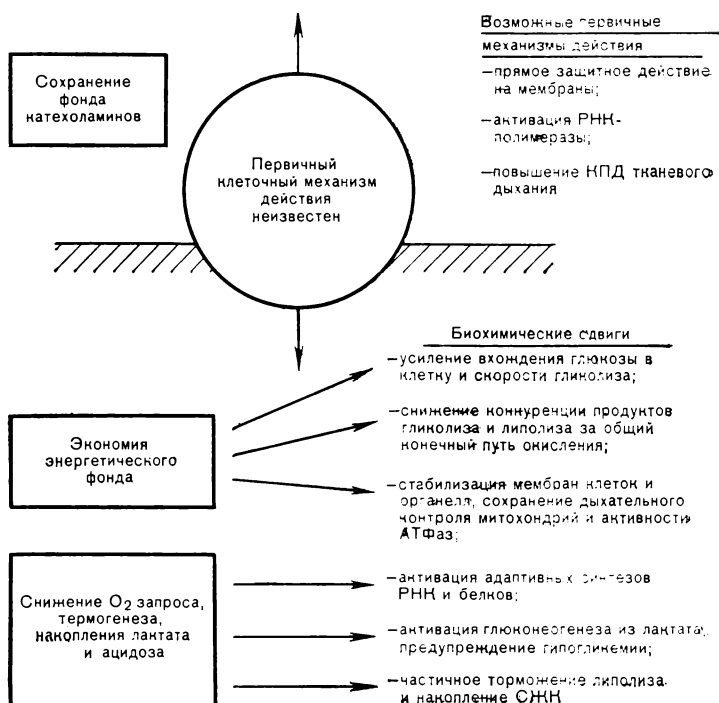


Рис. 39. Механизм действия стимуляторов экономизирующего типа (группа актопротекторов).

рые вследствие особенностей своей химической структуры оказывают положительное влияние более быстро. Наличие актопротекторной активности у соединений с различным химическим строением (гутамина сукцинат, Р-148, производные мефексамида и тонибрала) позволяет предположить возможность выявления подобной активности у соединений и других химических классов. Однако характеризуя эти препараты, нужно констатировать, что мы пока еще мало знаем об интимных механизмах их влияния на клеточные процессы. Сопоставление физиологических и биохимических эффектов при введении животным стимуляторов фенаминового ряда и актопротекторов (рис. 38, 39)

показывает, что механизм их действия принципиально различен и во многом противоположен.

Приведенные в настоящей монографии примеры о позитивном влиянии актопротекторов на процессы биоэнергетики в органах позволяют считать, что они действуют на базальные клеточные процессы. Одним из таких процессов является глюконеогенез, активация которого актопротекторами убедительно доказана с помощью биохимических и фармакологических методов. Обнаружение этого явления представляется исключительно важным, поскольку оно позволяет объяснить позитивное влияние препаратов на процессы восстановления после физических нагрузок и указывает на возможность их применения в качестве средств, повышающих адаптацию к неблагоприятным условиям среды и функциональным нагрузкам. Естественно, возникает вопрос: что является стимулятором глюконеогенеза при введении данных препаратов? Очевидно, что те же «рабочие биохимические сдвиги», которые приводят к активации адаптивных протеинсинтезов. Разумеется, характер этих сдвигов в каждом случае свой и актопротекторы лишь усиливают их реализацию на уровне генетического аппарата клетки или иным способом. Разрешение данного вопроса требует всестороннего и тщательного изучения и составит предмет дальнейшего исследования.

К последним достижениям современной фармакологии следует отнести также создание и внедрение в клиническую практику ноотропных средств — препаратов метаболического типа действия, способных активировать пластические процессы в ЦНС, улучшать энергетический статус нервных клеток, повышать их резистентность к воздействию неблагоприятных факторов различного генеза, оказывать положительное влияние на высшие психические функции головного мозга. Общепринятые методы скрининга психоактивных соединений не всегда позволяют идентифицировать названную группу препаратов, которые, как правило, мало активны в классических экспериментально-фармакологических тестах. В связи с этим представляется актуальным разработка более эффективных методов их выявления и оценки. Электрофизиологический подход к анализу нейротропных эффектов новых соединений является высокоинформативным. Однако выбор адекватного метода количественной оценки ЭЭГ должен быть основан на условиях и требованиях самого фармакологического эксперимента. Полученные авторами данные свидетельствуют о важности исследования взаимосвязи биоэлектрических процессов, регистрируемых в различных областях головного мозга, для характеристики препаратов, на фоне которых облегчается условнорефлекторная деятельность. Еще более значимые, качественные отличия ноотропных средств от других фармакологических средств можно выявить в экспериментальных условиях, осложняющих высшую нервную деятельность животных. Показано, что применение в подобных условиях

**ноотропных средств характеризуется высокой эффективностью. Спектр протективного действия этих препаратов включает уменьшение основных патофизиологических проявлений стресс-синдрома, защиту функций ЦНС и в первую очередь высшей нервной деятельности. Модально-неспецифическое церебропротективное действие ноотропных средств представляет наибольший интерес для «фармакологии здорового человека», так как тесным образом связано с их возможным практическим использованием как средств профилактики срыва умственной работоспособности при воздействии комплекса экстремальных факторов.**

Вместе с тем любые заключения об особенностях психотропной активности фармакологических препаратов, сделанные на основании только экспериментов на животных, остаются слишком общими и не дают возможности конкретизировать показания к их применению. Эта проблема становится еще более значимой, когда относится к оптимизации работоспособности человека в осложненных условиях. Учитывая, что нервно-эмоциональное напряжение является непрямым компонентом психической адаптации при воздействии любых экстремальных факторов, изучение эффективности ноотропных средств, психостимуляторов, транквилизаторов и актопротекторов в условиях психологического стресса особенно важно. Однако следует подчеркнуть, что успешность профилактического и лечебного приема психотропных средств в существенной степени зависит от личностных особенностей человека и необходимо использование широкого набора психодиагностических методик для оценки этой зависимости. Индивидуально-личностный подход является непрямым условием при решении задач рационального выбора психотропных препаратов. В настоящей монографии приведены данные, характеризующие индивидуально-личностные профили стресс-протективной активности ноотропных средств, психостимуляторов и транквилизаторов, что может служить основой рационального выбора названных фармакологических средств для оптимизации умственной работоспособности человека.

Накопленный к настоящему времени материал по сравнительному изучению различных средств коррекции умственного и физического утомления позволяет наметить области их практического применения и выбрать препарат, наиболее эффективный в коррекции того или иного патологического состояния.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Авакян О. М., Ширинян Э. А.** Новая модель динамической работы мелких лабораторных животных. — Бюлл. exper. биол., 1977, № 9, с. 357—359.
- Аврүцкий Г. Я., Ласкова Н. Б.** Клиническое применение препарата пираретам у психиатрических больных. — В кн.: Клиническое значение препарата ноотропил. М., 1976, с. 46—53.
- Адаптация и адаптогены**/Под ред. И. И. Брехмана. — Владивосток, 1977.
- Александрова А. Е.** Влияние гутимины на некоторые показатели углеводного обмена. — В кн.: Фармакология амидиновых соединений. Кишинев, 1972, с. 123—126.
- Александровский Ю. А.** Состояние психической дезадаптации и их компенсация. — М.: Медицина, 1976.
- Альтшулер Р. А., Машковский М. Д., Рощина Л. Ф.** Сиднокарб — новый стимулятор ЦНС. — Фармакол. и токсикол., 1973, № 1, с. 18—22.
- Альтшулер Р. А., Рощина Л. Ф., Машковский М. Д.** Взаимодействие сиднокарба с препаратами, влияющими на обмен катехоламинов. — Фармакол. и токсикол., 1976, № 1, с. 9—14.
- Ананьев Б. Г.** Комплексное изучение человека и психологическая диагностика. — Вопр. психол., 1968, № 6, с. 21—33.
- Ананьев Б. Г.** Человек как предмет познания. — Л.: Изд-во ЛГУ, 1969. — 339 с.
- Андерсон Т.** Введение в многомерный математический анализ. — М., Физматгиз, 1963.
- Андреев Б. В., Паткина Н. А.** Влияние сиднокарба на позитивно- и негативно-подкрепляющие эффекты стимуляции гипоталамуса. — В кн.: Психофармакология эмоционального стресса и зоосоциального взаимодействия. Л., 1975, с. 87—90.
- Анохин П. К.** Очерки по физиологии функциональных систем. — М.: Медицина, 1975.
- Арушанян Э. Б., Батулин В. А.** Роль серотонинергического компонента в действии фенамина и сиднокарба на избежательное поведение крыс. — Фармакол. и токсикол., 1981, № 10, с. 660—663.
- Ашмарин И. П.** Загадки и открытия биохимии памяти. — Л.: Изд-во ЛГУ, 1975.
- Ашмарин И. П.** Возможное участие нейролептиков и нейроспецифических белков в механизмах кратковременной памяти. — В кн.: Фармакология нейрорептидов. М., 1982, с. 102—112.
- Ашмарин И. П., Ключарев Л. А.** Ингибиторы синтеза белка. — Л.: Медицина, 1975. — 186 с.
- Баевский Р. М.** Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. — М.: Медицина, 1979.
- Белай В. Е., Брюзгина Н. В., Глод Г. Д.** Влияние гипоксии на реактивность к некоторым фармакологическим веществам. — В кн.: Проблемы космической биологии. М., 1968, т. 8, с. 1—38.
- Белоус А. М., Годин В. П., Панков Е.** Экзогенные нуклеиновые кислоты и восстановительные процессы. — М.: Медицина, 1974.
- Бехтерева Н. П.** Нейрофизиологические аспекты психической деятельности человека. 2-е изд. — Л.: Медицина, 1974.
- (Бобков Ю. Г.) Bobkov J. G.** New aspects in the action of psychoenergizers. — In: Soviet-Italian symposium on Neuropsychopharmacology. М., 1981, р. 10—10.
- Бобков Ю. Г., Виноградов В. М.** Использование стимуляторов нефенаминового ряда для повышения физической работоспособности. — В кн.: Современные проблемы фармакологии. Киев, 1971, с. 33—34.

- Бобков Ю. Г., Виноградов В. М.** Фармакологическая коррекция умственной и физической работоспособности. — В кн.: Фармакологическая регуляция процессов утомления. М., 1982, с. 7—33.
- Бобков Ю. Г., Виноградов В. М., Рачинский Ф. Ю.** Изменение уровня катехоламинов в органах при стимуляции работоспособности фенамином. — В кн.: Регуляторные функции биогенных аминов. Л., 1970, с. 12—14.
- Бобков Ю. Г., Плотникова В. С., Старостина Ю. Д.** Влияние гутимина и некоторых его солей на работоспособность. — В кн.: Фармакология амидиновых соединений. Кишинев, 1972, с. 86—96.
- Бобков Ю. Г., Дергачев Э. Ф.** Изменение энергетического гомеостаза в печени интактных и облученных животных при введении гутиминовых производных цикла Кребса. — В кн.: Ферментативные превращения углеводов. Л., 1973, с. 40—44.
- Бобков Ю. Г., Смирнов А. В.** Фармакологическая регуляция процессов восстановления после интенсивных мышечных нагрузок. — В кн.: Научные основы и методы повышения спортивной работоспособности. Киев, 1975, с. 28—32.
- Бобков Ю. Г., Виноградов В. М., Смирнов А. В.** Оценка актопротекторной активности производных меркаптобензимидазола и различных соединений янтарной кислоты. — В кн.: Тезисы докладов 4-го Всесоюзного симпозиума по целенаправленному изысканию физиологически активных веществ. Рига, 1981, с. 57—57.
- Борилкевич В. Е.** Физическая работоспособность в экстремальных условиях мышечной деятельности. — Л., Изд-во ЛГУ, 1982.
- Бородкин Ю. С., Зайцев Ю. В.** Нейрохимические и функциональные основы долговременной памяти. — Л.: Медицина, 1982.
- Брехман И. И.** Элеутерококк. — Л.: Наука, 1968.
- Брехман И. И.** Человек и биологически активные вещества. 2-е изд. — М.: Наука, 1976, 1980.
- Вазин А. Н., Сорокин А. П., Судakov К. В.** Количественный системный анализ различных режимов интенсивной мышечной нагрузки. — Успехи физиол. наук, 1978, № 3, с. 133—148.
- Вайнштейн Х. И.** Утомление. — М.: Физкультура и спорт, 1967.
- Вальдман А. В.** Психофармакологическая регуляция эмоционального стресса. — В кн.: Актуальные проблемы стресса. Кишинев, 1976, с. 34—43.
- Вальдман А. В.** Актуальные проблемы психофармакологии эмоционального стресса. — В кн.: Психофармакология эмоционального стресса и зоосоциального взаимодействия. Л., 1975, с. 7—13.
- Вальдман А. В.** Методологические основы экспериментальной психофармакологии на современном этапе. — В кн.: Тезисы докл. 4-го Всесоюзного съезда фармакологов. Л., 1976, с. 30—31.
- Вальдман А. В.** Актуальные направления исследования неврозов. — В кн.: Актуальные вопросы профилактики и лечения неврозов. Сухуми, 1979, с. 9—11.
- Вальдман А. В., Звартау Э. Э., Козловская М. М.** Психофармакология эмоций. — М.: Медицина, 1976.
- Вальдман А. В., Козловская М. М., Медведев О. С.** Фармакологическая регуляция эмоционального стресса. — М.: Медицина, 1979.
- Василенко В. Х.** Проблемы ишемической болезни сердца и нервизм. — Клини. мед., 1979, № 5, с. 8—21.
- Василец Т. В.** Генетические предпосылки подвижности нервных процессов в моторных реакциях. — Вopr. психол., 1974, № 5, с. 136—140.
- Васильев П. В., Глод Г. Д.** Психофармакология в авиации и космонавтике. — Космическая биол., 1977, № 3, с. 3—11.
- Васильев П. В., Белай В. Е., Глод Г. Д.** Патофизиологические основы авиационной и космической фармакологии. — В кн.: Проблемы космической биологии. М., 1971, т. 2, с. 48—56.
- Виноградов В. М.** Некоторые итоги и перспективы изучения гутимина — одного из первых антигипоксических средств. — В кн.: Фармакология амидиновых соединений. Кишинев, 1972, с. 106—115.
- Виноградов В. М.** Поддержание жизни в экстремальных условиях. — В кн.:

- Повышение резистентности организма к экстремальным воздействиям. Кишинев, 1973, с. 105—127.
- Виноградов В. М., Урюпов О. Ю.** Анализ действия гутимина на тканевое дыхание, проверенный полярографическим методом. — В кн.: Полярографические методы определения кислорода в биологических объектах. Киев, 1972, с. 17—20.
- Виноградов В. М., Гречко А. Т.** Использование оборонительного условного рефлекса для выявления потенциальных стимуляторов высшей нервной деятельности и их сравнительной характеристики. — Фармакол. и токсикол., 1982, № 8, с. 5—9.
- Виноградов В. М., Гречко А. Т.** Дальнейшее изучение и сравнительная характеристика потенциальных стимуляторов высшей нервной деятельности. — Фармакол. и токсикол., 1982, № 10, с. 108—111.
- Виноградов В. М., Александрова А. Е., Болдина И. Г., Пастушкова Л. В.** Биохимические предпосылки к разработке лекарственных средств, повышающих устойчивость организма к гипоксии. — В кн.: Актуальные вопросы невропатологии и нейрохирургии. Минск, 1973, вып. 6, с. 125—133.
- Виноградов В. М., Катков В. Ф., Лосев С. С., Степовик Н. В.** Обоснование использования деривата гутимина для оптимизации операторской деятельности и некоторые аспекты его клинического применения. — В кн.: Фармакологическая коррекция процессов утомления/Под ред. Ю. Г. Бобкова. М., 1982а, с. 97—102.
- Виноградов В. М., Гречко А. Т., Катков В. Ф. и др.** Общие принципы фармакологической оптимизации работоспособности организма в обычных и осложненных условиях. — В кн.: Фармакологическая регуляция физической и психической работоспособности. М., 1980, с. 3—3.
- (**Виноградов В. М., Спивак Л. И., Катков В. Ф. и др.**) *Vinogradov V. M., Spivak L. I. et al.* Comparative characteristic of number of certain nootropes and psychostimulators. — In: Soviet. Italian symposium on neuropsychopharmacology. М., 1981, p. 18—18.
- Виноградов В. М., Спивак Л. И., Катков В. Ф. и др.** Прогнозирование рационального выбора некоторых психотропных средств на основании доклинического исследования препаратов. — Венгерск. фармакотер., 1982, № 2, с. 74—75.
- Виноградов М. И.** Физиология трудовых процессов. — Л.: Медицина, 1966. — с. 367.
- Виноградова О. С.** Гиппокамп и память. — М.: Наука, 1975.
- Виру А. А.** Функции коры надпочечников при мышечной деятельности. — М.: Медицина, 1977.
- Виру А. А.** Гормональные механизмы адаптации и тренировки. — Л.: Наука, 1981.
- Воронина Л. Н., Бельный Е. Е.** Работоспособность и некоторые цитобиохимические исследования при оценке эффективности карнитина в эксперименте на велосипедистах. — В кн.: Проблемы восстановления работоспособности спортсменов после высоких тренировочных нагрузок. М., 1977, с. 35—38.
- Высочин Ю. В., Крылов С. С., Лосев С. С.** Влияние пирроксана на восстановление и повышение работоспособности спортсменов. — В кн.: Актуальные вопросы восстановления спортивной работоспособности. Л., 1980, с. 71—76.
- Вяткин Б. А.** Роль темперамента в спортивной деятельности. — М.: Физкультура, 1978.
- Генкин А. А., Медведев В. И.** Прогнозирование психофизиологических состояний. — Л.: Наука, 1973.
- Генкин А. О., Медведев В. И., Шек М. П.** Некоторые принципы построения корректурных таблиц для определенной скорости переработки информации. — Вопр. психол., 1963, № 1, с. 104—110.
- Горбов Ф. Д., Усков Ф. Н.** Психология лекарственного вмешательства. — Вопр. психол., 1975, № 3, с. 39—46.
- Горизонтов П. Д.** Стресс. Система крови в механизмах гомеостаза. Стресс и болезни. — В кн.: Гомеостаз. М., 1981, с. 538—573.

- Горкин М. Я., Евгеньева Л. Я.** Влияние витамина В<sub>15</sub> на максимальную мышечную работоспособность. — В кн.: Фармакология двигательной деятельности. М., 1969, с. 59—63.
- Григорьева М. Б.** Влияние инозина на обмен веществ. (Обзор). — Хим.-фарм. журн., 1982, № 10, с. 398—406.
- Гудзь П. З.** Морфо-функциональные преобразования кровеносных сосудов скелетных мышц при тренированности и хроническом утомлении. — В кн.: Морфо-функциональные, физиологические и биохимические основы совершенствования тренировочного процесса. Киев, 1980, с. 6—37.
- Давиденко Д. Н., Мозжухин А. С., Панов В. Г., Понаморов В. П.** Изменения в функционировании кардиореспираторной системы при физической работе различной мощности, выполняемой до произвольного отказа. — В кн.: Физиологические механизмы адаптации спортсменов в работе различного вида, мощности и продолжительности. Л., 1980, с. 23—37.
- Дадали В. А., Прокопьева Г. М., Литвиненко Л. М.** Изучение количественных закономерностей взаимосвязи структуры и спазмолитической активности в ряду мостиковых производных бензимидазола. — Журн. общ. химии, 1981, № 10, с. 1969—1976.
- Дамбуева Э. А.** Влияние пиридола на показатели липидного обмена при дозированной мышечной нагрузке. — В кн.: Стимуляторы ЦНС. Томск, 1968, с. 81—86.
- Дардымов И. В.** Женьшень, элеутерококк. — М.: Наука, 1976.
- Денисенко П. П.** Повышение работоспособности фармакологическими средствами медиаторного и немедиаторного действия в обычных и экстремальных условиях. — В кн.: Фармакологическая регуляция физической и психической работоспособности. М., 1980, с. 5—5.
- Дергачев В. В.** Молекулярные и клеточные механизмы памяти. — М.: Наука, 1977.
- Деркачев Э. Ф.** Регуляция энергетического обмена в печени облученных животных. — В кн.: Биоэнергетика при лучевом поражении. Л., 1973. — 137 с.
- Деркачев Э. Ф.** Биохимическое обоснование к клиническому применению солей дикарбоновых и трикарбоновых кислот. — В кн.: Фармакологическое действие янтарной кислоты. Пушкино, 1976, с. 36—49.
- Деркачев Э. Ф., Алексеев В. А., Константинов М. В. и др.** Регуляторные изменения метаболических путей митохондрий и цитозоля. — В кн.: Митохондрии. Транспорт электронов и преобразование энергии. М., 1976, с. 136—155.
- Деряпа Н. Р.** Проблема сохранения здоровья человека в условиях научно-технической революции. — В кн.: Проблемы развития современной науки. Новосибирск, 1978, с. 244—253.
- Доскин В. А.** Биоритмологическое прогнозирование функционального состояния организма в зависимости от условий временной среды. — В кн.: Оценки и прогнозирование функционального состояния в физиологии. Фрунзе, 1980, с. 384—387.
- Ефремов А. В., Забуркин Е. М.** Особенности обмена пиридоксина и никотиновой кислоты при физических нагрузках длительном плавании у экспериментальных животных. — Вопр. пит., 1972, № 5, с. 39—43.
- Заводская И. С., Морева Е. В.** Фармакологический анализ механизма стресса и его последствий. — Л.: Медицина, 1981.
- Зайцев Ю. В., Лосев С. С.** Влияние этимизола на долговременную память. — Физиол. человека, 1979, № 1, с. 175—177.
- Зинченко В., Ломов Б., Мунипов В.** Люди и системы машин. — Правда, 1973 от 14 февраля.
- Зильбер М. Л., Плискин А. В., Rogozкин В. А.** Влияние физической нагрузки на синтез ядерных РНК в скелетных мышцах. — Вопр. мед. химии, 1972, № 3, с. 280—282.
- Иванов Ф.** Предупреждение стрессовых реакций. — Военные знания, 1976, № 6, с. 38—39.
- Ильин В. С., Протасова Т. Н., Титова Г. Н., Шаныгина К. И.** Биохимические основы гомеостаза. — В кн.: Гомеостаз. М., 1981, с. 114—161.

- Казначеев В. П.** Некоторые проблемы адаптации и экологии человека в аспекте общей патологии. — Вестн. АМН СССР, 1979, № 11, с. 51—56.
- Каплан Э. Я., Соколов И. К.** Применение положений системно-функционального подхода для обоснования принципов фармакопрофилактики утомления. — В кн.: Фармакологическая коррекция процессов утомления. М., 1982, с. 56—68.
- Катков В. Ф., Лосев С. С., Романов А. Н.** Система оценки работоспособности оператора в процессе психофармакологического тестирования. — В кн.: Усовершенствование методов и аппаратуры, применяемых в клинической практике и медико-биологических исследованиях. Л., 1980, вып. 1, с. 63—64.
- Кендыш И. Н.** Субстратная регуляция глюконеогенеза. — Успехи совр. биол., 1978, т. 86, в. 2, с. 192—205.
- Кириллов О. И.** Процессы клеточного обновления и роста в условиях стресса. — М.: Медицина, 1977.
- Ковалев А. Н.** К обоснованию методики исследования индивидуальных особенностей принятия решений в конфликтных ситуациях. — Вопр. психол., 1981, № 4, с. 127—131.
- Кометиани А. А., Алексидзе Н. Г., Клейн Э. С.** Нейрохимические аспекты памяти. — Тбилиси: Мецниереба, 1980.
- Комиссаров М. В., Филиппов И. Г., Прокопьева Т. М.** Влияние структурных факторов на спазмолитическую активность в ряду производных имидазола и бензимидазола. — Хим.-фарм. журн., 1982, № 5, с. 58—61.
- Кораблев М. В., Лукиенко П. И.** Противогипоксические средства. — Минск: Беларусь, 1976.
- Королькова Т. А., Труш В. Д.** Функциональное состояние ЦНС при экстремальных условиях пространственной синхронизации фоновых потенциалов неокортекса кролика. — Журн. высш. нерв. деят., 1980, № 8, с. 567—574.
- Косицкий Г. И.** Предисловие к русскому изданию монографии Т. Кокса «Стресс». — М.: Медицина, 1981, с. 7—10.
- Кругликов Р. И.** Нейрохимические механизмы обучения и памяти. — М.: Наука, 1981.
- Крылов С. С., Старых Н. Т.** Фармакологическая характеристика пирроксана. — Фармакол. и токсикол., 1973, № 4, с. 396—399.
- Крылов С. С., Иванова А. С., Лосев С. С., Мошколова Л. Г.** Центральные эффекты и фармакокинетика адrenoблокаторов пирроксана и бутироксана. — В кн.: Тезисы докладов 3-го Республиканского совещания по фармакологии нейротропных средств. Тарту, 1980, с. 72—73.
- Кузнецов О. Н., Розов Л. П., Ступницкий В. П.** К вопросу о регуляторной функции сна в познавательной деятельности личности. — В кн.: Саморегуляция процессов сна. Л., 1977, с. 79—86.
- Куколева И. И.** Фенибут (фенигама) — лечебный эффект. — В кн.: Дальнейшие исследования соматических основ и терапии психических заболеваний. Куйбышев. 1971, ч. 1, с. 330—334.
- Кулак И. А.** Физиология утомления при умственной и физической работе человека. — Минск: Беларусь, 1968.
- Лазарев Н. В.** Эволюция фармакологии. — Л., 1947.
- Лазарев Н. В.** Лекарства и резистентность организма к неблагоприятным воздействиям среды. — В кн.: Тезисы докл. конф. по проблеме приспособительных реакций и методам повышения сопротивляемости организма к неблагоприятным воздействиям. Л., 1958, с. 50—50.
- Леонтьев А. Н., Судаков К. В.** Эмоции. — В кн.: БСЭ. М., 1978, т. 30, с. 169—169.
- Лешкевич Л. Г., Чаговец Н. Р.** Содержание фосфолипидов в митохондриях скелетных мышц при работе и отдыхе. — Биохимия, 1971, № 8, с. 712—717.
- Ливанов М. Н.** О функциональном значении некоторых подкорковых образований. — Успехи физиол. наук, 1981, № 3, с. 3—21.
- Ломов Б. Ф.** Человек и техника. Очерки инженерной психологии. 2-е изд. — М.: Сов. радио, 1966.

- Ломов Б. Ф.** Человек и система управления. — М.: Знание, 1967.
- Лосев С. С., Романов А. Н.** Устройство для оценки работоспособности при умственной деятельности и обучения в процессе исследования лекарственных средств. — В кн.: Усовершенствование методов и аппаратуры, применяемых в учебном процессе, медико-биологических исследованиях и клинической практике. Л., 1982, вып. 13, с. 82—83.
- Лосев С. С., Галкин Н. Б., Блинов Б. В., Ахмадеева С. Н.** Аппаратурный комплекс для психофизиологического обследования кандидатов. — В кн.: Проблемы оптимизации, подготовки и деятельности военных специалистов. Л., 1973, вып. 2, с. 68—75.
- Любимов Б. И., Островская Р. У.** Влияние психотропных веществ на физическую работоспособность животных в условиях высокой и низкой температуры. — Фармакол. и токсикол., 1977, № 2, с. 133—135.
- Ляшенко В. А.** Иммунная РНК в теории и практике иммунологии. — Журн. микробиол., 1972, № 7, с. 102—104.
- Макаренко Ю. А.** Системная организация эмоционального поведения. — М.: Медицина, 1980.
- Мачула А. И., Барков Н. К., Фисенко В. П.** Особенности зрительного опознавания в условиях действия некоторых психостимуляторов. — Фармакол. и токсикол., 1980, № 1, с. 16—19.
- Машковский М. Д., Рощина Л. Ф., Полежаева А. И.** Некоторые особенности фармакологического действия пиретама. — Фармакол. и токсикол., 1977, № 6, с. 676—684.
- Машковский М. Д., Рощина Л. Ф., Полежаева А. И.** Фармакологические свойства пиретама. — Хим.-фарм. журн., 1977, № 8, с. 132—140.
- Меерсон Ф. З.** Общий механизм адаптации и профилактики. — М.: Медицина, 1973.
- Меерсон Ф. З.** Адаптация, стресс и профилактика. — М.: Наука, 1981.
- Мертвецов Н. П., Сапрыкин В. А., Чесноков Р. И., Салганик Р. И.** Индукция в печени крыс под действием кортизола изоферментов тирозинаминотрансферазы, высокочувствительных к действию протеаз. — Биохимия, 1974, № 1, с. 3—10.
- Методы биохимических исследований/Под ред. М. И. Прохоровой.** Л.: Изд-во ЛГУ, 1982.
- Мехедова А. Я.** Фармакологическая регуляция формирования вероятностного стереотипа у собак (эффекты ацефена). — Журн. высш. нерв. деят., 1969, № 12, с. 366—369.
- Мехедова А. Я., Лукьянова С. Н.** Экспериментальный анализ эффектов психостимуляторов сиднокарба. — Фармакол. и токсикол., 1975, № 3, с. 267—269.
- Милерян Е. А.** Эмоционально-волевые компоненты надежности оператора. — В кн.: Очерки психологии труда оператора. М., 1974, с. 5—82.
- Мирзоян С. А., Татевосян А. Т.** Противоязвенный эффект гамма-аминомасляной кислоты и механизм ее действия. — Фармакол. и токсикол., 1981, № 1, с. 88—90.
- Могилевский А. Я., Колотенко Г. А.** Влияние гипоталамуса и медиального пучка переднего мозга на организацию пространственно-временных синхронных связей в ЭЭГ новой коры. — В кн.: Центральные и периферические механизмы вегетативной нервной системы. Ереван, 1980, с. 155—157.
- Мозжухин А. С.** Проблема резервов в физиологии спорта. — В кн.: Физиологические механизмы адаптации спортсменов к работе различного вида, мощности и продолжительности. Л., 1980, с. 5—22.
- Моисеева Н. И.** Современные представления о механизмах регуляции и целевой функции сна. — Успехи физиол. наук, 1981, № 3, с. 86—105.
- Морозов И. С., Рубцов А. Т., Брага В. В.** Влияние феназепам на психофизиологические реакции. — Фармакол. и токсикол. 1980, № 1, с. 33—36.
- Наенко Н. И.** О некоторых вопросах изучения психической напряженности. — В кн.: Психологические исследования. М., 1973, вып. 4, с. 28—34.
- Наенко Н. И.** Психическая напряженность. — М.: Изд-во МГУ, 1976.

- Наута У.** Обзор анатомических связей префронтальной коры. — В кн.: Проблемы динамической локализации функций. М., 1968, с. 67—75.
- Небылицин В. Д.** Основные свойства нервной системы человека. — М.: Медицина, 1966.
- Небылицин В. Д.** Психофизиологические исследования индивидуальных различий. — М.: Наука, 1976.
- Нисс А. И.** Некоторые аспекты клинического применения пиррацетама. — Новые лекарственные препараты. Экспресс-информ., 1981, № 5, с. 11—14.
- Нуллер Ю. Л.** Применение пирроксана для лечения депрессивных состояний. — Новые лекарственные препараты. Экспресс-информ., 1977, № 8, с. 2—7.
- Огрызков Н. И.** Лекарства завтрашнего дня. — М.: Медицина, 1970. — 112 с.
- Островская Р. У.** Нейрофармакологическая характеристика класса ноотропов. Обзор литературы. — В кн.: Антидепрессанты и ноотропы. Л., 1982, с. 101—113.
- Островская Р. У., Клейменова Н. Н., Камышева В. А. и др.** Влияние натрия оксibuтирата на функциональные, биохимические и морфологические показатели физической работоспособности. — В кн.: Фармакологическая коррекция процессов утомления. М., 1982, с. 39—56.
- Павлов И. П.** Баланс азота слюнной подчелюстной железы. — В кн.: И. П. Павлов. Собрание сочинений. М. — Л., 1946, т. 2, с. 277—278.
- Панин Л. Е., Колосова И. Е., Нечаев Ю. С.** Изменение активности ключевых ферментов глюконеогенеза в печени и почках крыс при действии на организм субэкстремальных и экстремальных факторов — Бюлл. экспер. биол., 1979, № 6, с. 544—545.
- Пастушенков А. В., Бобков Ю. Г., Спивакова Р. П.** Содержание катехоламинов в органах крыс в условиях гипертермии и применении некоторых фармакологических средств. — В кн.: Фармакология амидиновых соединений. Кишинев, 1972, с. 138—142.
- Петров Р. В., Березин И. В.** Иммунология и иммунохимия. — Журн. Всесоюз. хим. о-ва, 1982, № 4, с. 362—368.
- Плепис О. Я., Юнкеров В. И., Глазников Л. А.** Изучение эффективности противоукачивающих средств методом дисперсионного анализа. — Журн. ушн., нос. и горл. бол., 1982, № 5, с. 22—26.
- Погорелый В. Е.** Влияние пирроксана и метилапогантамина на кровообращение и кислородный режим головного мозга. — Фармакол. и токсикол., 1981, № 2, с. 167—170.
- Полунин Б. А., Туманов В. П., Авруцкий Г. Я.** Влияние ноотропила и контрикала на структурные изменения в центральной нервной системе при гипоксическом отеке мозга. — Бюлл. экспер. биол., 1979, № 12, с. 726—729.
- Преварский Б. П.** Определение физической нагрузки для проведения велоэргометрии и степэргометрии в клинической практике: Метод. рекомендации. Киев, 1981.
- Процессы адаптации и биологически активные вещества**/Под. ред. И. И. Брехмана. — Владивосток, 1976.
- Путилина Ф. Е., Ещенко Н. Д.** Определение активности дегидрогеназ цикла Кребса. — Вестн. ЛГУ, 1970, вып. 13, с. 282—286.
- Раевский К. С.** Нейрохимические аспекты фармакологии ГАМК-ергических веществ. — Фармакол. и токсикол., 1981, № 5, с. 517—529.
- Регуляция энергетического обмена и устойчивость организма**/Под ред. М. Н. Кондрашевой. — Пушкино, 1975.
- Рижинашвили Р. С., Марсагшвили Г. А., Джохадзе Л. Д.** Влияние пиррацетама на запечатлевание. — Сообщения АН Грузинской ССР, 1979, № 3, с. 697—700.
- Розин М. А.** Изучение роли синтеза белка в механизме влияния фармакологических средств на клеточную резистентность. — В кн.: Синтез белка и резистентность клеток. Л., 1971, с. 3—6.
- Рощина Л. Ф., Альтшулер Р. А., Машковский М. Д.** Сравнительное влияние сиднокарба и фенамина на биоэлектрическую активность головного мозга. — Фармакол. и токсикол., 1975, № 3, с. 263—267.

- Рубчинская К. И.** Влияние кофенна, коразола, камфоры и кордиамина на ферменты гликолиза в миокарде крыс. — В кн.: Фармакология и токсикология. Киев, 1967, вып. 3, с. 48—51.
- Руководство по физиологии труда/Под ред. М. И. Виноградова.** — М.: Медицина, 1969. — 409 с.
- Русалов В. М., Бодунов М. В.** О факторной структуре интегральных электроэнцефалографических параметров человека. — В кн.: Психофизиологические исследования интеллектуальной саморегуляции и активности. М., 1980, с. 94—113.
- Рылова М. Л.** Методы исследования хронического действия вредных факторов среды в эксперименте. — Л.: Медицина, 1964.
- Саратиков А. С.** Золотой корень. 2-е изд. — Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1974. — 156 с.
- Саратиков А. С., Сальник Б. Ю.** Влияние некоторых стимуляторов ЦНС на энергетическое обеспечение мышечной деятельности. — В кн.: Фармакология двигательной деятельности. М., 1969, с. 51—59.
- Сафонов М. И., Сытинский И. А.** Гамма-аминомасляная кислота в развивающемся мозге. — Баку, 1980.
- Северин С. Е.** Молекулярные основы регуляции активности ферментов. — Изв. АН СССР, 1969, № 6, с. 797—810.
- Сергеев Ю. П., Кондаленко В. Ф., Шалелашвили П. М., Христофоров В. С.** Субмикроскопическое строение миокарда и скелетной мышцы крыс при разных типах тренировочных режимов. — В кн.: Молекулярные и субклеточные механизмы адаптации к спортивной деятельности. М., 1979, с. 97—99.
- Серейский М. Я.** Стимуляторы нервной системы. — М.: Медгиз, 1943. — 140 с.
- Симонов П. В.** Потребностно-информационное взаимодействие мозговых структур. — В кн.: 13-й съезд Всесоюзного общества им. И. П. Павлова, посвященный 150-летию со дня рождения И. М. Сеченова. Алма-Ата, 1979, т. 1, с. 5—7.
- Симонов П. В.** Эмоциональный мозг. — М.: Наука, 1981. — 186 с.
- Скулачев В. П.** Трансформация энергии в биомембранах. — М.: Наука, 1972. — 210 с.
- Соболев С. Г., Полякова М. А., Андронати С. А., Денисенко П. П.** Поиск актопротекторов в ряду производных пиримидина. — В кн.: Тезисы докладов 4-го Всесоюзного симпозиума по целенаправленному изысканию физиологически активных веществ. Рига, 1981, с. 76—76.
- Справочник по инженерной психологии/Под ред. Б. Ф. Ломова.** — М.: Машиностроение, 1982.
- Суворова В. В.** Некоторые проблемы прогноза деятельности человека в экстремальных условиях. — Вопр. психол., 1973, № 4, с. 34—41.
- Судаков К. В.** Системные механизмы эмоционального стресса. — М.: Медицина, 1981.
- Сытинский В. И.** Механизмы саморегуляции головного мозга. — Л.: Медицина, 1970.
- Тафель Р. Е., Файн В. М.** К исследованию диагностических методик для идентификации творческих личностей. — Вопр. психол., 1974, № 6, с. 121—125.
- Терапевтическое действие янтарной кислоты/Под ред. М. Н. Кондрашовой.** — Пушкино, 1976.
- Тодоров И. Н., Васильченко В. Н., Панкова Г. А. и др.** О синтезе вещества адренокортикотропной природы, индуцированном в бесклеточной системе *Escherichia coli* информационной рибонуклеиновой кислотой из бычьих аденогипофизов. — Биохимия, 1967, № 2, с. 283—292.
- Точилев К. С.** К проблеме надежности (работоспособности) человека в системах управления. — В кн.: Проблемы инженерной психологии. Л., 1964, с. 14—15.
- Труш В. Д., Кориневский А. В.** ЭВМ в нейрофизиологических исследованиях. — М.: Наука, 1978.



- Узбекова Д. Г. Анаболические стероидные средства. Обзор литературы. — Фармакол. и токсикол., 1974, № 4, с. 484—490.
- Ураков И. Г., Мозиас М. Р. Применение фенибута при лечении хронического алкоголизма. — В кн.: Тезисы докладов Тамбов. обл. конф. невропатологов и психиатров по борьбе с алкоголизмом. Тамбов, 1971, с. 135—137.
- Усик С. В., Ленкова Н. В. Биоэнергетическая характеристика физических нагрузок различного характера. — Физиол. журн. СССР, 1981, № 9, с. 1370—1376.
- Физическая работоспособность человека: Сборник статей. Сост. К. М. Смирнов. — Новосибирск, 1970. — 35 с.
- Фольбогт Г. В. Система чередования утомления и отдыха как физиологическая основа тренировки. — В кн.: Врачебный контроль в процессе спортивного совершенствования. М., 1952, с. 61—66.
- Фролов В. С. Человек в системе управления самолетом. — М.: Воениздат, 1970.
- Хайдарлиу С. Х. Нейрохимические аспекты проблемы стресса. — В кн.: Нервные и эндокринные механизмы стресса. Кишинев, 1980, с. 221—235.
- Ханин Ю. Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилбергера. — Л., 1976.
- Ханин Ю. Л. Исследование тревоги в спорте. — Вопр. психол., 1978, № 6, с. 94—106.
- Ханин Ю. Л. Психология общения в спорте. — М.: Физкультура и спорт, 1980.
- Хризман Т. П., Зайцева Л. М. К вопросу о центральных механизмах зрительного опознания образов у детей (по данным ЭЭГ). — Физиол. человека, 1977, № 1, с. 22—27.
- Цвелев Ю. В. Влияние гутимины на устойчивость внутриутробного плода к кислородному голоданию. — В кн.: Фармакология амидиновых соединений. Кишинев, 1972, с. 134—138.
- Чаговец Н. Р. О влиянии янтарной кислоты на протекание восстановительных процессов в скелетной мышце после интенсивной деятельности. — В кн.: Терапевтическое действие янтарной кислоты. Пушкино, 1976, с. 77—79.
- Чазов Е. И. Эмоциональные стрессы и сердечно-сосудистые заболевания. — Вестн. АМН СССР, 1975, № 8, с. 3—8.
- Чайковский В. С. Корректорная субстратная индукция аспартаминотрансферазы скелетных мышц. — Укр. биохим. журн., 1970, № 9, с. 430—435.
- Шашков В. С., Лакота Н. Г. Сравнительная эффективность различных биологически активных соединений при физических нагрузках. — Космическая биол., 1980, № 6, с. 44—51.
- Школова В. В. К анализу нарушений клеточных механизмов энергетического обеспечения физиологических функций. — В кн.: Современные проблемы биохимии дыхания и клиника. Иваново, 1972, с. 141—143.
- Энштейн М. М. Содержание пиридиновых коферментов и активность НАДФ-ферментов в тканях животных в условиях гипоксии. — В кн.: Материалы конф. по физиологии и биохимии систем организма. Киев, 1968, с. 197—198.
- Юдаев Н. А., Покровский Б. В. Анаболический и андрогенный эффекты метандростенолона в опытах на крысах. — Вопр. мед. химии, 1966, № 12, с. 527—530.
- Юровицкий Ю. Г., Ермолаева Л. П., Мильман Л. С. Регуляция глюконеогенеза как метаболической системы. — В кн.: Успехи биологической химии. М., 1976, т. 17, с. 217—233.
- Яковлев Н. Н. Физиологические аспекты выносливости при мышечной деятельности. — Физиол. журн. СССР, 1970, № 9, с. 1263—1275.
- Яковлев Н. Н. Биохимия спорта. — М.: Физкультура и спорт. — 1974.
- Ahlborg G., Ekelund L. C., Nilsson C. G. Effect of potassium-magnesium-aspartate on the capacity for prolonged exercise in man. — Acta Physiol. Scand., 1968, vol. 74, p. 238—245.

- Ahlborg G., Felig P., Hagenfeldt L. et al.** The interrelationship of the concentration of hydrogen ion bicarbonate ions, carbon dioxide and calcium ions in the regulation of renal gluconeogenesis in the rat. — *J. clin. invest.*, 1974, vol. 53, p. 1080—1085.
- Alleyne G. A. O., Flores H., Koobel A.** Substrate turnover during prolonged exercise in man: splanchnic and leg metabolism of free fatty acids and amino acids. — *Biochem. J.*, 1973, vol. 136, p. 445—449.
- Atkinson D. F.** Biological feedback control at the molecular level. — *Science*, 1965, vol. 150, p. 951—967.
- Atkinson D. E.** The energy charge of the adenylate pools as a regulatory parameter interaction with feedback modifiers. — *Biochemistry*, 1968, vol. 7, p. 4030—4031.
- Avogaro P., Bittolo G.** Acute effects of L-carnitine on FFA and  $\beta$ -OH-butyrate in man. — *Pharmacol. Res. Commun.*, 1981, vol. 13, p. 433—450.
- Barbat J., Cano J.-P., Kourilsky F.** L'immunologie au service du médicament. — *J. med. Lyon*, 1981, vol. 62, p. 607—617.
- Battig K.** The effect of nicotine on the swimming speed of pre-trained rats through a water alley. — *Psychopharmacologia (Berl.)*, 1969, Bd 15, s. 19—27.
- Beauvallet M., Barnard J., Solier N.** Teneurs en catecholamines des surrenales de rats amphetamines on exercise. — *Therapie*, 1969, vol. 24, p. 821—823.
- Bedford T. G., Tipton Ch., Wilson N. C.** Maximum oxygen consumption of rats and its change with various experimental procedures. — *J. appl. Physiol.*, 1979, vol. 47, p. 1278—1283.
- Benetato G.** Sur les modifications du biochimie cerebrale. — *Rev. roum. Physiol.*, 1969, vol. 6, p. 3—5.
- Bente D.** Die Faktorenanalytische Verarbeitung spectraler uhd EEG-Daten: Auswertungsstrategien und pharmakoelektroenzephalographische Anwendungsbeispiele. — *EEG — EMG*, 1979, Bd 10, s. 207—213.
- Berardelli A., Capocaceo L., Pacitti C., Taneledi V.** Behavioral and EEG effects induced by an amphetamine-like substance (cathinone) in rats. — *Pharmacol. Res. Commun.*, 1980, vol. 12, p. 959—961.
- Bockman E. L., Mckenzie J. E., Gergusson J. L.** Resting blood flow and oxygen consumption in soleus and gracilis muscles of cats. — *Amer. J. Physiol.*, 1980, vol. 239, p. 516—524.
- Bohns B., Urban I.** Opposite effects of oxytocin and vasopressin on avoidance behaviour and hippocampal theta rhythm in the rat. — *Neuropharmacology*, 1978, vol. 17, p. 239—247.
- Bouleghder J. Ph., Pake J. J., Marangos P. I.** Effects of caffeine and theophylline on adenosine and benzodiazepine receptors in human. — *Neurosci. Lett.*, 1982, vol. 30, p. 161—166.
- Bowman W. C.** Aminopyridines: their pharmacological actions and potential clinical uses. — *Trends Pharm. Sci.*, 1982, vol. 5, p. 183—185.
- Branconnier R., Cole J., Gardos G.** ACTH<sub>4-10</sub> in the amelioration of symptomatology associated with senile organic brain syndrom. — *Psychopharmacology (Berl.)*, 1979, Bd 61, s. 161—165.
- Brooks G. A., Brauner K. E., Cassens R. G.** Glycogen synthesis and metabolism of lactic acid after exercise. — *Amer. J. Physiol.*, 1973, vol. 224, p. 1162—1168.
- Brooks G. A., White T. P.** Determination of metabolic and heart rate responses of rats to treadmill exercise. — *J. appl. Physiol.*, 1978, vol. 45, p. 1069—1075.
- Bugard P., Henry M., Plas G., Chailley-Bert P.** The corticoids and aldosterone in prolonged exertion of the athlete. Indication with metabolism. — *Rev. path. Gen.*, 1961, vol. 61, p. 159—175.
- Buresova O., Bures F.** Piracetam — induced facilitation of interhemisphere transfer of visual information in rats. — *Psychopharmacologia (Berl.)*, 1976, Bd 46, s. 93—102.
- Burks T. F.** Drug use in athletics. — *Trends Pharmacol. Sci.*, 1981, vol. 2, p. 66—68.

- Buylaert W.* De benzodiazepines. — Tijdschr. geneesk., 1981, vol. 37, p. 165—171.
- Cahn R. D., Kaplan N. O., Levine L., Zwilling E.* Nature and development of lactic dehydrogenases. — Science, 1962, vol. 136, p. 962—965.
- Cannon W. B.* The wisdom of the body. — New York: Norton, 1932.
- Cannon W. B.* The significans of the emotional level. — J. Missouri Med. Ass., 1934, vol. 31, p. 177—184.
- Cannon W. B.* Stresses and strains of homeostasis. — Amer. J. med. Sci., 1935, vol. 189, p. 1—14.
- Carrol J. E., Brooke M. H., Devido D. C.* Carnitine «deficiency» lack of response to carnitine therapy. — Neurology, 1980, vol. 30, p. 618—626.
- Carter L. A., Leunon D. L., Stratman F. N.* Increased acetyl carnitine in rat skeletal muscle as a result of high intensity short duration exercise. — FEBS Lett., 1981, vol. 126, p. 21—24.
- Chauchard P., Chauchard J.* Recherches chronoximétriques sur l'action défatigante de mefexamide. — C. R. Soc. Biol. Paris, 1967, vol. 16, 567—569.
- Churchill P. C., Belloni F. L., Churchill M. C.* Net renal glucose release in the rat. — Am. J. Physiol., 1973, vol. 225, p. 528—534.
- Clark M. L., Bloxham D. P., Holland P. C., Lardy H. A.* Estimation of the fructose-1,6-siphosphatase-phosphofructokinase substrate cycle in the flight muscle of *Bombys affinus*. — Biochem. J., 1973, vol. 134, p. 589—597.
- Coiraut R.* Clinical results obtained with an antidepressant of a new series: the diethylamino ethyl amide of paramethoxyphenoxyacetic acid (mefexamide). Mode of action on the gamma system. — In: Antidepressant drugs. Eds. Garrattini S. and Dukes M. — Exc. med. Found., 1967, p. 122—137.
- Covalheiro E.* Role of  $\theta$ -rhythm during rat shuttle behavior in four different experimental situations. — Behav. Neurol. Biol., 1979, vol. 26, p. 209—220.
- (Cox T.) Кокс Т. Стресс./Пер. с англ. М.: Медицина, 1981. — с. 216.
- Cutinelli L., Sorrentino L., Tramonti C.* Protection by ornithine aspartate of the effects of physical exercise. — Arzneimitt. — Forsch., 1970, vol. 17, p. 1064—1067.
- Cuthbertson D. P., Knox J. A. C.* The effects of analeptics on the fatigued subjects. — J. Physiol., 1947, 106, p. 42—58.
- Dall'Olio R., Gandoffi O., Mautanaro N.* Effects of pre-and post-trial caffeine administration avoidance behavior in rats submitted or not to electroconvulsive shock. — Pharmacol. Res. Comm., 1978, vol. 10, p. 851—858.
- Dawson C. A., Horvath S. A.* Swimming in small laboratory animals. — Med. Sci — Sports, 1970, vol. 2, p. 51—78.
- Domart A., Husson R.* Etude clinique de l'actebrel en médecine générale. — Gaz. med. Fr., 1969, vol. 76, p. 4833—4835.
- Dostalova K., Hrbek J.* Effect of nootropic drugs on restitution of biochemical changes in CNS tissue after paradoxical sleep deprivation in rats. — Activ. nerv. super., 1981, vol. 23, p. 224—225.
- Engel J. M.* Piroxicam: mabgescheidertes Medicament erfolgversprechend. Diagnostik, 1981, vol. 14, p. XIII—XV.
- Elsair J., Khelfat K.* Effects de l'aspartate d'arginine administree par voie orale sur le bilan d'azote du lapin normale ou traite par l'hydrocortisone. — Path. Biol., 1982, vol. 30, p. 206—210.
- Enna S.* GABA receptor pharmacology. Functional consideration. — Biochem. Pharmacol., 1981, vol. 30, p. 307—313.
- Ennor A. H., Rosenberg H.* The determination and distribution of phosphocreatine in animal tissues. — Biochem. J., 1952, vol. 51, p. 606—610.
- Estler C. J.* Effect of  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenergic blocking agents and para-chlorophenylalanine on morphine- and caffeine-stimulated locomotor activity of mice. — Psychopharmacologia, 1973, vol. 28, p. 261—268.
- Exner G. U., Standte H. W., Pette D.* Isometric training of rats. Effects upon fast and slow muscle and modification by an anabolichormone (nandrolone decanoate). — Pflugers Arch., 1973, vol. 345, p. 1—14.
- Exton J. H.* Gluconeogenesis. — Metabolism, 1972, vol. 21, p. 945—953.

- Eysenck H. J., Eysenck S.* Manual for Eysenck personality inventory. — London, 1964. — 264 p.
- Felig P.* The glucose-alanine cycle. — *Metabolism*, 1973, vol. 22, part I, p. 179—186.
- Felig P., Wahren L.* Protein turnover and amino acid metabolism in the regulation of gluconeogenesis. — *Fed. Proc.*, 1974, vol. 33, p. 1092.
- Feo C., Garcon E.* Study of steatosis induced in the rat by orotic acid. — *Bio-med. Express*, 1973, vol. 19, p. 61—64.
- Filinger E. J., Stefano F. J.* Monoamine oxidase inhibition by d-amphetamine in ganglia and nerve endings. — *Experientia*, 1982, vol. 38, p. 844—845.
- Fitts R. H.* The effect of exercise-training on the development of fatigue. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1977, vol. 301, p. 424—430.
- Folgering H., Bussel M.* Maximal exercise power after a single dose of metoprolol and of slow-release metoprolol. — *Europ. J. clin. Pharmacol.*, 1980, vol. 225, p. 225—229.
- Fredrickson D. S., Gordon R. S.* Metabolism of albumin-bound C<sup>14</sup>-labelled unesterified fatty acids in normal human subjects. — *J. clin. Invest.*, 1958, vol. 37, p. 1504—1515.
- Friedman D., Goodman E. H., Saunders H. L., Kostos W.* An estimation of pyruvate recycling during gluconeogenesis in the perfused rat liver. — *Arch. Biochem.*, 1971, vol. 143, p. 566—574.
- Fritz I. B., Kern D. H., Picch Y. H.* Transfer of tumor immunity with «immune» RNA: prospects for the treatment of human cancer. — *Klin. Wschr.*, 1976, Bd 54, S. 851—864.
- Galbo H., Richter E. A., Chtistesen N. G.* Sympathic control of metabolic and hormonal responses to exercise in rats. — *Acta physiol. Scand.*, 1978, vol. 102, p. 441—448.
- Georgiev V., Chandarov D., Petkov V., Kirilov B.* Effect of centrophenoxine on acetylcholine release in perfused cerebral ventricles of cats under dynamic electrophysiological control. — *Acta physiol. pharmacol. Bulgar*, 1979, vol. 5, p. 59—65.
- Gerald M.* Effects of (+) — amphetamine on the treadmill endurance performance of rats. — *Neuropharmacology*, 1978, vol. 17, p. 703—704.
- Giurgea C.* Pharmacological protection against hypoxia induced amnesia in rats. — *Psychopharmacologia (Berl.)*, 1971, Bd 20, S. 160—168.
- Giurgea C.* Vers une pharmacologie de l'activite integrative du cerveau. Tentative du concept nootrope en psychopharmacologie. — *Actual. Pharmacol. (Paris)*, 1972, vol. 25, p. 115—156.
- Giurgea C.* Approches experimentales a la gero-psychopharmacologie comportementale. — *Rev. quest Sci.*, 1982, vol. 153, p. 367—395.
- Gollnick P. D.* Free fatty acid turnover and the availability of substrates as a limiting factor in prolonged exercise. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1977, vol. 301, p. 64—72.
- Gollnick D. P., Hermansen L.* Biochemical adaptations to exercise: anaerobic metabolism. — In: *Exercise and sport sciences*. New York, 1973, vol. 1, p. 1—43.
- Goodman L., Gilman A.* The pharmacological basis of therapeutics. — New York: Macmillan, 1955. — 183 p.
- (Gollnick V., Hermansen L.) Голлник Ф., Германсен Л.* Биохимическая адаптация к упражнениям: анаэробный метаболизм/Пер. с англ. — В кн.: *Наука и спорт*. М., 1982, с. 14—59.
- Grandjean A. B.* Fatigue: its physiological and psychological significance. — *Ergonomics*, 1968, vol. 2, p. 427—438.
- Grooves P.* Sites of action of amphetamines intrinsic to catecholaminergic pre-synaptic dendrites. — *Progr. Neuro-Psychopharm.*, 1979, vol. 3, p. 315—335.
- Grunberger J., Saletu B.* Determination of pharma codynamics of psychotropic drugs by psychometric analysis. — *Progr. Neuro-Psycho-pharm.*, 1980, vol. 4, p. 417—474.
- Hagemfeldt L., Wahren G.* Effect of exercise on splanchnic exchange of free fatty acids. — *Metabolism*, 1973, vol. 22, p. 815—828.

- Hakus M. Guillot-Eliot N.* Un nouvelle antiasthenique: la tonibral. — *Gas. med.* Fr., 1972, vol. 79, p. 2353—2356.
- Hartley L. H., Mason G. W., Hogan R. P.* Multiple hormonal responses to graded exercise in regulation to physical training. — *J. appl. Physiol.*, 1972, vol. 36, p. 602—606.
- Hartley L. H., Mason G. W., Hogan R. P. et al.* Multiple hormonal regulation in prolonged exercise and physical training. — *J. appl. Physiol.*, 1972, vol. 33, p. 607—610.
- Hassmanova J., Myslivecek J.* Learning and memory in the ontogenesis of rats given piracetam. — *Activ. nerv. sup. (Praha)*, 1980, vol. 22, p. 95—96.
- Hausein K. O.* Interindividual differences in the pharmacokinetic of digitoxin and digoxin during long-term treatment. — *J. clin. Pharmacol.*, 1981, vol. 19, p. 45—51.
- Hedgust P., Fredholm B.* Catecholamines: Basic and clinical Frontiers. — In: *Proceedings 4th International Catecholamine Symposium*. New York, 1979, p. 256—258.
- Henry J.* Adenosine as modulator of adrenergic neuroeffector transmission. — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1980, vol. 13, p. 719—721.
- Hermansen L., Stensvold L.* Production and removal of lactate during exercise in man. — *Acta physiol. scand.*, 1972, vol. 86, p. 191—196.
- Hermansen L., Vaage O.* Gluconeogenesis from lactate in skeletal muscle. — *Acta physiol. Scand.*, 1979, vol. 30, p. 63—79.
- Hickson R. S., Hammons G. T., Holloszy J. O.* Development and regression of exercise induced cardiac hypertrophy in rats. — *Amer. J. Physiol.*, 1979, vol. 236, p. 268—272.
- Hirche H., Drun D., Waller W.* Utilization of carbohydrates and free fatty acids by the gastrocnemius of the dog during long lasting rhythmical exercise. — *Pflug. Arch.*, 1970, Bd 321, S. 121—132.
- Holliday A. R., Devery W. J.* Effects of drugs on the performance of a task by fatigued subjects. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1962, vol. 3, p. 5—15.
- Hollister L. E.* Clinical use of psychotherapeutic drugs: current status. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1969, vol. 10, p. 140—198.
- Holloszy J. O.* Biochemical adaptation in muscles: effect of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. — *J. biol. Chem.*, 1967, vol. 242, p. 2278—2882.
- Holloszy J. O.* Biochemical adaptation to exercise: aerobic metabolism. — In: *Exercise and sport sciences*. New York, 1977, vol. 301, p. 440—452.
- (Holloszy J. O.) Холлоуи Д. О.* Биохимическая адаптация к физической нагрузке: аэробный метаболизм/Пер. с англ. — В кн.: *Наука и спорт*. М., 1982, с. 60—89.
- Holloszy J. O., Kennie N. J., Hickson K. C. et al.* Physiological consequences of the biochemical adaptations to endurance exercise. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1977, vol. 301, p. 45—71.
- Holm G., Herletz J., Smith U.* Severe hypoglycaemia during physical exercise and treatment with beta-blockers. — *Brit. med. J.*, 1981, vol. 282, p. 1360—1365.
- Huckabee W. E.* Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. II. Exercise and the formation of O<sub>2</sub> — dept. — *J. clin. Invest.*, 1958, vol. 37, p. 255—256.
- Issakson A., Mindus P., Wenneberg S.* EEG findings in patient and volunteers given piracetam, a nootropic drug. — *Electroencephalog. clin. Neurophysiol.*, 1981, vol. 52, p. 591—594.
- Issekutz B., Allen M.* Effect of methylprednisolone on carbohydrate metabolism of exercising dogs. — *J. appl. Physiol.*, 1971, vol. 31, p. 813—821.
- Issekutz B., Issekutz A. C., Nach D.* Mobilization of energy sources in exercising dogs. — *J. appl. Physiol.*, 1970, vol. 29, p. 691—696.
- Iversen L.* The chemistry of the brain. — *Sci. Amer.*, 1979, vol. 241, p. 134—149.
- Jans V.* Compte rendu du symposium sur le caffeine et autres methylxanthines. — *Ann. Falsific. et expert chim.*, 1969, vol. 62, p. 122—132.

- Jope P. S.* Effects of phosphatidylcholine administration to rats on choline in blood and choline and acetylcholine in brain. — *J. Pharmacol.*, 1982, vol. 220, p. 322—328.
- Jope R. S., Jenden D. J.* Dimethylaminoethanol (Deanol) metabolism in rat brain and the effect on acetylcholine synthesis. — *J. Pharmacol.*, 1979, vol. 281, p. 479—486.
- Jorfeldt L.* Metabolism of (+) — lactate in human skeletal muscle during exercise. — *Acta physiol. scand.*, 1970, vol. 196. Suppl. 338 p.
- Joseph P. K., Subrahmanyam K.* Evaluation of the rate-limiting steps in the pathway of glucose metabolism in kidney cortex of normal, diabetic, cortisone-treated and growth hormone treated rats. — *Biochem. J.*, 1972, vol. 128, p. 1298—1298.
- Kadenbach B.* Half-life of cytochrome C from various organs of the rat. — *Biochim. Biophys. Acta*, 1969, vol. 186, p. 399—412.
- Kalow W., Olton S. V., Kadar D., Endrenyi L., Inaba T.* Ethnic differences in drug metabolism: debrisoquine 4-hydroxylation in Caucasians and Orientals. *Can. J. — Physiol. Pharmacol.*, 1980, vol. 58, p. 1142—1144.
- Karlsson G.* Lactate and glycogen in working muscles after prolonged exercise. — *Acta physiol. Scand.*, 1971, vol. 82, p. 123.
- Kendych I. N., Morez B. B.* Role of different precursors in the synthesis of glycogen during cortisol administration. — *Acta endocrinol.*, 1972, vol. 71, p. 365—387.
- Keul J., Reindell H., Roskemm H., Doll E., Weidemann W.* Pharmakologische Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit. — *Med. Klin.*, 1966, vol. 61, p. 1174—1178.
- Kiplinger G. L.* The effects of drugs on the rate of development on fatigue in mice. — *Texas Rep. biol. Med.*, 1967, vol. 25, p. 531—540.
- Kleingmitt L. J., Stein G.* Activation of histone gene transcription by nonhistone chromosomal phosphoproteins. — *Science*, 1976, vol. 194, p. 428—431.
- Kohli J. L., Goldberg L. A.* Cardiovascular effects of (—) cathinone in the anaesthetized dog: comparison (with (+) amphetamine. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1982, vol. 34, p. 338—340.
- Krebs H. A.* Renal gluconeogenesis. — *Adv. Enzyme Regul.*, 1963, vol. 1, p. 385—396.
- Krebs H. A.* Gluconeogenesis. — *Proc. roy. Soc. Ser. B.*, 1964, vol. 159, p. 545—568.
- Krebs H. A.* Some aspects of the regulation of fuel supply. — *Adv. Enzyme Regul.*, 1972, vol. 10, p. 397—432.
- Krebs H. A., Yoshida T.* Muscular exercise and gluconeogenesis. — *Biochem. Z.*, 1963, Bd 338, S. 241—244.
- Kunar R.* Psychopharmacology. — *Ann. Rev. Psychol.*, 1970, vol. 21, p. 595—628.
- Laborit H., Thuret F., Lamothe G.* Action de l'aspartate de Na sur les consommations d'oxygène de coupes et d'homogenate de coeur de rat en atmosphères oxygénées sans CO<sub>2</sub>. — *Agressologie*, 1973, vol. 14, p. 239—242.
- Latties V. G., Weiss B.* The amphetamine margin in sports. — *Fed. Proc.*, 1981, vol. 40, p. 2689—2692.
- (Lazarus R.) Лазарус Р.* Теория стресса и психологические исследования. — В кн.: Эмоциональный стресс. Л., 1970, с. 178—208.
- Lazarus R. S., Speisman J. C., Mordkoff A. M.* The relationship between autonomic indicators of psychological stress: heart rate and skin conduction. — *Psychosom. Med.*, 1963, vol. 25, p. 19—30.
- Leal-Pinto E., Park H. C., King F. et al.* Metabolism of lactate by the intact functioning kidney of the dog. — *J. Physiol.*, 1973, vol. 224, p. 1463—1468.
- Lehmann M., von Keul J., Wybutil K., Fischer H.* Auswirkung einer selektiven und nicht selektiven adrenozeptorblockade während körperlicher arbeit auf den Energiestoffwechsel und des sympathoadrenerge System. — *Arzneimittel. Forsch.*, 1982, Bd. 32, S. 261—266.

- Leith N., Barrett K.* Self-stimulation and amphetamine: tolerance to d- and l-isomers and cross tolerance to cocaine and methylphenidate. — *Psychopharmacologia* (Berl.), 1981, Bd 74, S. 23—28.
- (*Lehninger A.*) *Ленинджер А.* Биохимия/Пер. с англ. — М.: Мир, 1976. — 680.
- Lewis J. J.* Effects of d-amphetamine and chlorpromazine on oxidized (NAD<sup>+</sup>) and reduced (NADH) nicotinamide adenine dinucleotide levels in rat brain. — *Biochem. Pharmacol.*, 1965, vol. 14, p. 636—638.
- Lo S., Russel J. C., Taylor A. W.* Determination of glycogen in small tissue samples. — *J. appl. Physiol.*, 1970, vol. 28, p. 234—235.
- Loffelholz K., Weide W.* Aminopyridines and the release of acetylcholine. — *Trends. Pharm. Sci.*, 1982, vol. 4, p. 147—149.
- Lowenstein J. M.* Ammonia production in muscle and other tissues: the purine nucleotide cycle. — *Physiol. Rev.*, 1972, vol. 52, p. 382—396.
- Lowry O., Paasonen J. V.* The relationship between substrates and enzymes of glycolysis in brain. — *J. biol. Chem.*, 1964, vol. 239, p. 31—35.
- McArdle W. D.* Metabolic stress of endurance swimming in the laboratory rat. — *J. appl. Physiol.*, 1967, vol. 22, p. 50—54.
- McLane J. A., Holloszy J. O.* Glycogen synthesis from lactate in the three types of skeletal muscle. — *J. biol. Chem.*, 1979, vol. 254, p. 6548—6553.
- Malecki I., Borkowska B., Wegrzyn I.* Effect of psychotropic drugs on the development of experimental gastric ulcer produced by different stress-induced factors in rats. — *Acta physiol. pol.*, 1979, vol. 30, p. 649—656.
- Margaria R.* Biomechanics and energetics of muscular exercise. — Oxford, 1976.
- Matties H., Pohle W., Popov N., Lossner B.* Biochemical mechanisms correlated with learning formation — facts and hypotheses. — In: *Neural and neurochemical organization of motivated behavior*/Ed. K. Lissak. Budapest, 1978, p. 85—105.
- Melanaire A.* Interet et un nouvel activateur du metabolisme cerebrale de cypromedanol dans le domaine de la psychiatrie des vieillards. — *Encephale*, 1970, vol. 59, p. 90—95.
- Mole P. A., Baldwin K. L., Terjung K. L., Holloszy H. O.* Enzymatic pathways of pyruvate metabolism in skeletal muscle: adaptation to exercise. — *Amer. J. Physiol.*, 1973, vol. 224, p. 50—58.
- Montastruc P.* Actualite neuro-pharmacologique des hormones posthypophysaires. Proprietes nouvelles de viceus peptides. — *Rev. med.*, 1982, vol. 18, p. 85—86.
- Mosergoon F., Giurgea C.* Protective effect of piracetam in experimental barbiturate intoxication: EEG and behavioral studies. — *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1974, vol. 210, p. 38—48.
- Muller W.* The benzodiazepine receptor. — *Pharmacology*, 1981, vol. 22, p. 153—161.
- Nagle T. G.* Physiological assessment of maximal performance. — In: *Exercise and sport sciences*. New York, 1973, p. 313—332.
- Nakao A., Muzakami H., Tanaka H.* Improved treadmill to avoid foot and tail injuries of small animals. — *Experientia*, 1982, vol. 38, p. 140—142.
- Nandy R.* Further studies on the effect of centrophenoxine on the lipofuscin pigment in the neurones of senile guinea — pigs. — *Anat. Rec.*, 1970, vol. 166, p. 354—364.
- Newsholm E. A., Crabtree B.* Substrate cycles in metabolic regulation and in heat generation. — *Biochem. Soc. Symp.*, 1976, vol. 41, p. 61—89.
- Nicolova M., Nicolov T., Tsikalova R., Popivanov D.* Piracetam effect on the visual evoked potentials in cats. *Drugs, exp. clin. Res.*, 1980, vol. 6, p. 33—37.
- (*Nideffer R. M.*) *Найдиффер Р. М.* Психология соревнующегося спортсмена/Пер. с англ. — М.: Физкультура и спорт, 1979.
- Olpe H. R., Lynch G. S.* The action of piracetam on the electrical activity of the hippocampal slice preparation: a field potential analysis. — *Europ. Pharmacol.*, 1982, vol. 80, N 4, p. 415—419.
- Opie L. H.* Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium. — *Amer. Heart J.*, 1979, vol. 97, p. 375—388.

- Ott T., Krug M., Fpanse C., Matties H.** Time — dependent effects of ECG cortical and hippocampal spreading depression on consolidation. — In: Neurobiological basis of memory formation. — Berlin, 1974, p. 522—528.
- Owen F., Baker H., Ridley R. et al.** Effect of chronic amphetamine administration on central dopaminergic mechanisms in the vervet. — *Psychopharmacology*, 1981, vol. 74, p. 313—216.
- Ozand P. T., Reed W. D., Hawkins R. L., Stevenson J. L.** Effect of I-alanine on gluconeogenesis and ketogenesis in the rat in vivo. — *Biochem. J.*, 1978, vol. 170, p. 583—588.
- Pare W.** Atropine sulfate and incidence of activity — stress ulcers in the rat. — *Commun. Psychopharmacology*, 1979, vol. 3, p. 253—259.
- Pluvinage R.** Etude critique de l'action psychotonique du cyprodemanol. — *Rev. Med.*, 1970, vol. 7, p. 397—399.
- Pole P., Bonetti E., Cumin R.** Caffeine antagonized several central effects of diazepam. — *Life Sci.*, 1981, vol. 28, p. 2265—2275.
- Poortmans J. R., Bossche J. R., Leclerk K.** Lactate uptake by inactive forearm during progressive leg exercise. — *J. appl. Physiol.*, 1978, vol. 45, p. 835—845.
- Rauka Ch., Kamnurer E., Matties H.** Influence of choline, hemicholinium — 3 and naphthylvinylpyridine on uptake and acetylation of H<sup>3</sup> — labelled choline into hippocampus seices. — *Biochem. pharmacol.*, 1981, vol. 30, p. 1485—1490.
- Ray P. D., Foster D. O., Lardy H. A.** Paths of carbon in gluconeogenesis and lipogenesis. IV. Inhibition by I-tryptophan of hepatic gluconeogenesis at the level of phosphoenolpyruvate formation. — *J. biol. Chem.*, 1966, vol. 241, p. 3904—3908.
- Richardson J. H., Grindstaff J. B.** An in vivo method of measuring strength and fatigue in small animals. — *J. Sport. Med.*, 1981, vol. 21, p. 231—234.
- Richardson J. H., Smith S. A.** A comparison of the effects of Dianabol and methyltestosterone on muscle contraction and fatigue. — *J. Sport. Med.*, 1981, vol. 21, p. 279—281.
- Rowell L. B., Kraning K. K., Evans T. O., Kennedy J. W.** Splanchnic removal of lactate and pyruvate during prologed exercise in man. — *J. appl. Physiol.*, 1966, vol. 21, p. 1773—1778.
- Russel R. W., Jenden D. J.** Behavioral effect of deanol of hemicholinium and of their interaction. — *Pharmacol. Biochem. Behavior.*, 1981, vol. 15, p. 285—288.
- Ryan W. J., Sutton J. R., Toews C. J., Jones N. L.** Metabolism of infused I (+) — lactate during exercise. — *Clin. Sci. mol. Med.*, 1979, vol. 56, p. 139—145.
- Sahal A.** Functions of the hippocampal system. — *Trends Neurosci.*, 1980, vol. 3, p. 116—119.
- Sara S. J.** Memory retrieval deficits: alleviation by etiracetam, a nootropic drug. — *Psychopharmacology*, 1980, vol. 68, p. 235—241.
- (Stokfeldt T.) Стокфельт Т.** Деятельность в условиях стресса, вызванного мотивацией. — В кн.: Эмоциональный стресс. Л., 1970, с. 75—79.
- Suzuki J., Kamikawa Y., Kobayashi A.** Effects of l-carnitine on tissue levels of acyl carnitine, acyl coenzyme A and high energy phosphate in ischemic dog hearts. — *Jap. Circulat. Res.*, 1981, vol. 45, p. 687—694.
- Tangapregasson M. J., Baron J. B., Tangapregason A. M.** Etude experimentalle du phosphodimethylaminoethanol sur l'animal chronique: action sur le motricite. — *Psychol. Med.*, 1976, vol. 10, p. 2041—2044.
- Tatsuo N., Hiroshi K.** The effect of vitamine E on endurance. — *Asian med. J.*, 1968, vol. 11, p. 619—633.
- Taylor P., Tolhuret D.** Display and analysis of the electroencephalogram. — *J. Physiol.*, 1979, vol. 295, p. 1—10.
- Terendelli J. B.** Effects of amphetamine, chloropromazine and reserpine on cyclic AMP and cyclic AMP levels in mouse cerebellum. — *Biochem. biophys. Res. Commun.*, 1973, vol. 46, p. 2114—2121.
- Tomkins G. M.** Control of specific gene expression in higher organisms. — *Science*, 1969, vol. 166, p. 1474—1478.



- Trakatellis A. C., Montjar M., Axelrod A. E.** Turnover of messenger ribonucleic acid and protein biosynthesis in the mouse mammary adenocarcinoma. — *Biochemistry*, 1965, vol. 45, p. 1678—1684.
- Tricker R. A. R., Tricker B. J. K.** The science of movement. — London, 1976. — 140 p.
- Vaile Ch.** Le ginseng. — *Concours Med.*, 1982, vol. 104, p. 2267—2271.
- Vallerio C., Kalix P.** The effect of the alkaloid (—) Cathinone on the motor activity of mice. — *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1982, vol. 196, p. 203—210.
- Van der Burg W., Van Praag H., Bos E.** TRH by slow continuous infusion: an antidepressant? — *Psychol. Med.*, 1976, vol. 6, p. 393—397.
- Van Ree J., Bohus B., Versteeg D.** Neurophysiological principle and memory processes. — *Biochem. Pharmacol.*, 1978, vol. 27, p. 1793—1800.
- Van Riesen H., Rigter H., Wied D. de.** Possible significance of ACTH fragments for human mental performance. — *Behav. Biol.*, 1977, vol. 20, p. 311—324.
- Van Rossum J. M.** Psychopharmacology of amphetamines. — *Psychiatr. Neurol. Neurochir.*, 1972, vol. 75, p. 165—178.
- Veech R. L., Lawson J. W., Cornell H., Krebs H. A.** Cytosolic phosphorylation potential. — *J. biol. Chem.*, 1979, vol. 254, p. 6547—6558.
- Villee D. E.** Pharmacological effect of nucleic acid in the mammalian tissues. — In: *Proceedings 4th International Congress on pharmacology*. Basel, 1969, p. 234—242.
- Vojtechovsky M.** The influence of psychotropic drugs on the sleep deprivation syndrome. — In: *Present status of psychotropic drugs*. — *Exp. med. Found.*, 1969, p. 234—237.
- Wagner W., Ott H., Hermann W. M.** Contribution to the human pharmacological differentiation of CNS effects of  $\beta$ -adrenoreceptor blocking compounds. — *Arzneimittel Forsch.*, 1980, Bd 30, S. 1240—1244.
- Wahren J.** Glucose turnover during exercise in man. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1977, vol. 301, p. 45—53.
- Wahren G., Felig T., Hendler K.** Glucose and amino acid metabolism during recovery after exercise. — *J. appl. Physiol.*, 1973, vol. 34, p. 838—845.
- Walter R., Hoffman P., Flexner J.** Neurohypophyseal hormone analogues and fragments: their effects on puromycin-induced amnesia. — *Proc. nat. Acad. Sci.*, 1975, vol. 72, p. 4180—4184.
- Webb W., Agnew H.** Sleep deprivation, age and exhaustion time in the rat. — *Science*, 1962, vol. 64, p. 1122—1124.
- Weiner I., Lubow R., Feldon J.** Chronic amphetamine and latent inhibition. — *Behav. Brain Res.*, 1981, vol. 2, p. 285—286.
- Weiss B., Laties V. G.** Enhancement of human performance by caffeine and the amphetamines. — *Pharmacol. Rev.*, 1962, vol. 14, p. 1—45.
- Werber A., Murray J. M.** Molecular control mechanism in muscle contraction. — *Physiol. Rev.*, 1973, vol. 53, p. 612—653.
- Woelk H.** On the influence of piracetam on the neuronal and synaptosomal phospholipase A<sub>2</sub>-activity. — *Arzneimittel. Forsch.*, 1979, Bd 4, S. 615—619.
- Wolf H. H., Bunce M. E.** Hyperthermia and the amphetamine aggregation phenomenon: absence of a causal relation. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1975, vol. 25, p. 225—227.
- Wolthius O. L.** Behavioral effects of etiracetam in rats. — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1981, vol. 15, p. 247—255.
- Wood P. L., Pelloquin A.** Increases in choline levels in rat brain elicited by meclofenoxate. — *Neuropharmacology*, 1982, vol. 21, p. 349—354.
- Yamamoto A., Benesova O., Lat J.** Individual differences in habituation to combined stress and pharmacological treatment. — *Activ. nerv. sup. (Praha)*, 1981, vol. 23, p. 58—60.
- Yonkov D., Wetzel W., Matties H.** Improvement of shuttle-box avoidance by combination of orotic acid and central stimulants. — *Psychopharmacology*, 1981, vol. 73, p. 399—401.

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие . . . . .	3
<b>Глава I. Биохимические обоснования разработки фармакологических средств, оптимизирующих физическую работоспособность . . . . .</b>	<b>5</b>
Метаболические и функциональные изменения в организме при физических нагрузках разной интенсивности . . . . .	8
Проблема утомления — фармакологические аспекты . . . . .	31
Общая стратегия фармакологических воздействий при работе разной мощности. Классификация препаратов . . . . .	34
<b>Глава II. Методы оценки физической работоспособности в эксперименте и клинике . . . . .</b>	<b>37</b>
Экспериментальная оценка физической работоспособности . . . . .	37
Изучение физической работоспособности у человека на фоне использования фармакологических средств . . . . .	45
<b>Глава III. Фармакологические стимуляторы работоспособности, представление группы актопротекторов . . . . .</b>	<b>48</b>
Краткая характеристика различных групп препаратов как средств стимуляции физической работоспособности . . . . .	48
Скрининг-оценка влияния фармакологических средств на физическую нагрузку в нормальных и гипоксических условиях . . . . .	62
Сопоставление влияния психоэнергизаторов и актопротекторов на биохимические изменения при выполнении стандартных нагрузок . . . . .	70
Влияние препаратов на содержание энергетических субстратов без физической нагрузки . . . . .	77
<b>Глава IV. Фармакологические средства для купирования явлений утомления и восстановления физической работоспособности (препараты с восстановительной активностью) . . . . .</b>	<b>82</b>
Физиолого-биохимические основы периода восстановления после физических нагрузок . . . . .	84
Краткая характеристика глюконеогенеза . . . . .	86
Роль глюконеогенеза в утилизации молочной кислоты, ресинтезе и перераспределении углеводов при физических нагрузках и в период восстановления . . . . .	89
Значение сопряжения глюконеогенеза с глюкозо-аланиновым циклом и обменом глутамина при мышечной нагрузке и в периоде восстановления . . . . .	94
Глюконеогенез и физическая работоспособность . . . . .	96
Экзогенные РНК на ценный инструмент изучения процессов протеинсинтеза при физической нагрузке . . . . .	107
Влияние актопротекторов и психоэнергизаторов на процесс восстановления работоспособности после физической нагрузки . . . . .	116
Механизм действия актопротекторов — производных бензимидазола . . . . .	
<b>Глава V. Фармакологическая характеристика средств, повышающих умственную деятельность, методические подходы к их выявлению и оценке . . . . .</b>	<b>130</b>
Общие подходы к разработке фармакологических средств, оптимизирующих умственную деятельность . . . . .	130
Фармакологическая характеристика средств, повышающих умственную деятельность человека . . . . .	135
Сравнительная фармако-электроэнцефалографическая характеристика мефексамида и сиднокарба . . . . .	141

Исследование эффективности ноотропных средств в условиях, осложняющих состояние высшей нервной деятельности животных	148
<b>Глава VI. Фармакологическая коррекция нарушений умственной деятельности в условиях психологического стресса</b>	<b>156</b>
Психологический стресс. Роль эмоций в его возникновении	156
Фармакологические подходы к коррекции нарушений умственной деятельности в условиях психологического стресса	158
Сравнительное изучение стресс-протективной активности препаратов	161
Изучение индивидуально-личностных характеристик человека применительно к задачам психофармакологии	167
Анализ факторов, влияющих на устойчивость индивидуумов к психологическому стрессу	171
Стресс-протективная активность транквилизаторов, ноотропных средств и психостимуляторов в зависимости от индивидуально-личностных особенностей	178
<b>Список литературы</b>	<b>189</b>

## CONTENTS

Foreword . . . . .	3
Chapter 1. Biochemical substantiation of pharmacological means development optimizing physical capacity for work . . . . .	5
Chapter 2. Methods of the assessment of physical ability for work in the experiment and clinic . . . . .	37
Chapter 3. Pharmacological stimulants of the working capacity	48
Chapter 4. Pharmacological means for coping the effects of tiredness and restoration of physical capacity . . . . .	82
Chapter 5. Pharmacological characteristics of means increasing mental ability, methodological approaches to their detection and assessment . . . . .	130
Chapter 6. Pharmacological correction of disorders of the mental ability under the conditions of psychological stress . . . . .	156
References	189

Юрий Геннадьевич Бобков  
Василий Михайлович Виноградов  
Владимир Федорович Катков  
Сергей Семенович Лосев  
Александр Владимирович Смирнов

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ УТОМЛЕНИЯ

Зав. редакцией *Ю. В. Махотин*  
Редактор *Г. Г. Незнамов*  
Литературный редактор *Е. И. Васютина*  
Художественный редактор *Л. В. Ушакова*  
Оформление художника *А. Е. Григорьева*  
Технический редактор *А. М. Миронова*  
Корректор *С. М. Казинцева*

ИБ № 3649

Сдано в набор 19.04.84. Подписано к печати 25.09.84. Т-19035. Формат бумаги 60×90<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Бумага тип. № 1. Гарн. лит. Печать высокая. Усл. печ. л. 13,0. Усл. кр.-отт. 13,0.  
Уч.-изд. л. 16,46. Тираж 15 000 экз. Заказ № 105. Цена 1 р. 50 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина»  
103062 Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Московская типография № 11 Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР  
по делам издательств, полиграфии и книжной торговли.  
Москва, 113105, Нагатинская ул., д. 1.